Neue Synthesen linearer Benzbisimidazole und Pyrimidone.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Vorgelegt von

Dipl.Chem.Erhard W o l f

geboren zu Niederoderwitz

Würzburg 1955

Neue Synthesen linearer Benzbisimidazole

und Pyrimidone.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Vorgelegt von

Dipl.Chem.Erhard W o l f

geboren zu Niederoderwitz

Würzburg 1955

Berichterstatter: Prof. Dr. F.G.Fischer
Eingereicht am 24.VI.1955
Tag der mündlichen Prüfung: 27.VII.1955

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Die vorliegende Arbeit wurde von 1952 bis 1955 im Chemischen Institut der Universität Würzburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. F.G.Fischer ausgeführt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. F.G.Fischer, möchte ich für die großzügige Förderung dieser Arbeit, für Anregungen und das mir stets entgegengebrachte Wohlwollen herzlichst danken.

Meiner Frau gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Allgemeiner Teil

A.) Einleitung und Problemstellung 1

B.) Synthese von Benzbisimidazolen 2

1.) Bildung Schiffscher Basen aus 1,2,4,5-Tetraminobenzol 2

2.) Dehydrierung der Schiffschen Basen zu linearen Benzbisimidazolen 3

C.) Synthese von Pyrimidon-Verbindungen 8

1.) Bildung Schiffscher Basen aus o-Amino-carbonsäureamiden 8

2.) Umlagerung der Schiffschen Basen 10

3.) Synthese 2-substituierter 7-Methyl-hypoxanthine 11

4.) Synthese 2-substituierter Chinazolone 13

5.) Synthese 2-substituierter Benzo-chinazolone 16

6.) Synthese 2,3-disubstituierter Chinazolone 16

D.) Zusammenfassung 17

II. Experimenteller Teil

A.) Synthese von Benzbisimidazolen 19

1.) Darstellung der Dinitro-phenylendiamine 19

2.) Katalytische Reduktion der Nitroverbindungen und Bildung der Schiffschen Basen 20

3.) Dehydrierung der Schiffschen Basen zu Benzbisimidazolen 21

B.) Synthese von Hypoxanthinen 26

1.) Darstellung des 1-Methyl-4-amino-imidazol-5-carbonsäureamids und Bildung der Schiffschen Basen 26

2.) Dehydrierung der Schiffschen Basen zu 2-substituierten 7-Methyl-hypoxanthinen 27

C.) Synthese von Chinazolonen 30

1.) Kondensation des Anthranilamids mit Aldehyden 30

2.) Dehydrierung der Schiffschen Basen zu Chinazolonen 32

D.) Synthese von 6-Nitro- und 6-Brom-chinazolonen 36

E.) Synthese von 6,7-Benzo-chinazolonen 37

F.) Synthese 2-substituierter 3-Methyl-chinazolone 38

Literaturverzeichnis 41

I. Allgemeiner Teil.

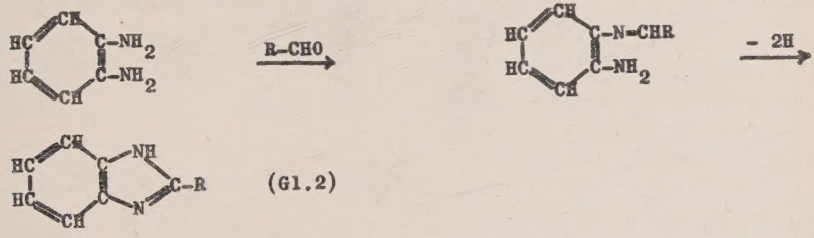
A.) Einleitung und Problemstellung

Ein Gebiet der organischen Chemie, das trotz jahrzehntelangen Bearbeitens nichts an Bedeutung verloren hat, ist das der Heterocyclen. Das mag vor allem darauf beruhen, daß diese Verbindungen sehr weit verbreitet in der Natur vorkommen, daß sie als Bestandteile des Eiweißes, der Nukleinsäuren, als Vitamine und Cofermente eine wichtige Rolle im biologischen Geschehen spielen und einen bedeutenden Teil der Pharmaka darstellen.

In der vorliegenden Arbeit werden zahlreiche neue Verbindungen aus der Reihe der Benzbisimidazole, Hypoxanthine, Chinazolone und Naphtopyrimidone beschrieben. Den Anlaß zur Durchführung aller dieser Synthesen gab die Beobachtung, daß sich Benzimidazole zwar durch Schmelzen von o-Phenylen-diamin mit Säuren, bzw. Säure-Derivaten gewinnen lassen, (Gl.1)

(Gl.1)

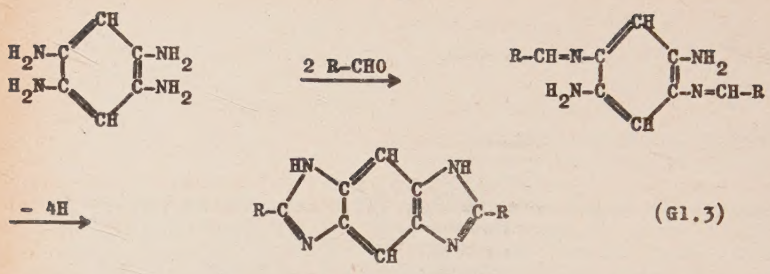
daß aber die Resultate ungleich günstiger sind, wenn man das Amin erst mit einem Aldehyd in die Schiffsche Base überführt und diese dann dehydriert (Gl.2). So ergibt z.B. o-Phenylendiamin bei der Umsetzung mit Fett-



(Gl.2)

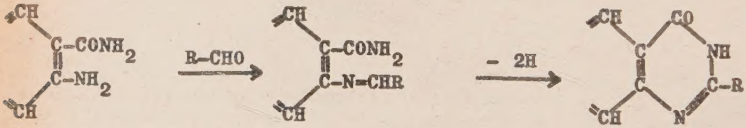
säuren 2-alkylierte Benzimidazole (Gl.1) (Lit.1) in brauchbaren Ausbeuten, nach M.A.Phillips (Lit.2) versagt die Methode aber bereits bei der Benzoesäure und ist nach Walther und v.Pulawski (Lit.3) für Nitrosäuren ganz unbrauchbar, da bei der notwendigen Reaktionstemperatur von 150 - 180° nahezu gänzliche Verkohlung eintritt.

Es ist einleuchtend, daß sich bei solch robusten Bedingungen eine beträchtliche Anzahl von Carbonsäuren nicht umsetzen läßt. Im Gegensatz dazu ist die Bildung der Schiffschen Basen keinen Einschränkungen unterworfen und ergibt bei der Dehydrierung gute Ausbeuten (Lit.4,5,6). Da es nun das eigentliche Ziel der Arbeit war, Benzbisimidazole näher zu untersuchen und das als Ausgangsmaterial nur in Frage kommende 1,2,4,5-Tetramino-benzol (I) so instabil ist, daß eine Isolierung der durch katalytische Hydrierung aus der alkoholischen Lösung gewonnenen Base nur unter großen Verlusten möglich ist, wurde erwogen, auf obigem Wege - Bildung der Schiffschen Base und deren Dehydrierung - diese bisher kaum bekannten Heterocyclen zu gewinnen (Gl.3).



(Gl.3)

Es lag nun der Gedanke nahe, nicht nur o-Diamine zum Ringschluß heranzuziehen, sondern auch o-Amino-carbonsäureamide, Verbindungen also, die noch eine zusätzliche Carbonyl-Gruppe zwischen dem aromatischen Kern und der Amino-Gruppe besitzen. Glatter Reaktionsverlauf vorausgesetzt, wäre damit eine brauchbare Pyrimidon-Synthese gefunden (Gl.4), die von ziemlicher Bedeutung sein könnte, da nur die aliphatisch substituierten Pyrimidone durch Schmelzen der o-Amino-carbonsäureamide mit Säuren leicht zugänglich sind (Lit.7,8), während bei den aromatisch substituierten die Ausbeuten schlecht sind, und manche Verbindungen überhaupt nicht hergestellt werden können (Lit.9).



(Gl.4)

Die Arbeit gliedert sich deshalb in folgende Abschnitte:

1.) Kondensation von 1,2,4,5-Tetramino-benzol und o-Amino-carbonsäureamiden mit Aldehyden.

2.) Synthese von Benzbisimidazolen (Gl.3) und

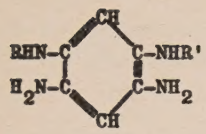
3.) Synthese von Pyrimidonen (Gl.4) durch Dehydrierung Schiffscher Basen.

B. Synthese von Benzbisimidazolen

1.) Bildung Schiffscher Basen aus 1,2,4,5-Tetraminobenzol

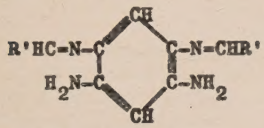
Die Darstellung Schiffscher Basen aus Tetraminobenzol (Gl.3,S.2) bereitet in der Regel keine Schwierigkeiten: in Gegenwart katalytischer Mengen Säure wird zur äthanolischen Lösung des Amins ein Aldehyd gegeben, worauf sich nach Kochen oder auch schon nach längerem Stehen die Azomethine abscheiden. Außer Alkohol können auch Wasser oder Eisessig als Lösungsmittel verwendet werden. Der Aldehyd enthält meistens infolge Autoxydation die notwendige Säure, weshalb sich eine besondere Säurezugabe erübrigt. Nur wenn man frisch destillierten Aldehyd einsetzt, was, wie weiter unten näher ausgeführt wird, manchmal vorteilhaft ist, oder wenn die Kondensationsgeschwindigkeit zu gering ist, fügt man etwas verdünnte Essigsäure hinzu. Im allgemeinen ist es aber nicht notwendig, das Ausgangsmaterial besonders zu reinigen.

Erwartungsgemäß bilden auch die Alkyl-Verbindungen (II) und (III) des Tetramino-benzols (I) die entsprechenden Schiffschen Basen (IVa,b) bzw. (V) ohne Schwierigkeiten.

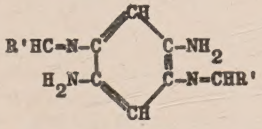


(I): R = H , R' = H ;
(II): R = H , R' = C_2H_4-NH_2 ;
(III): R = R', R' = C_2H_4-NH_2 .

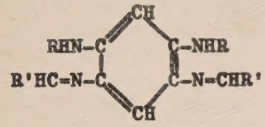
(Ob den Azomethinen die Formel (IVa) oder (IVb) zukommt, wurde nicht näher untersucht, die symmetrische Form (IVb) dürfte aber wahrscheinlicher sein.



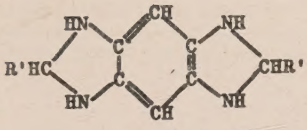
(IVa)



(IVb)



(V)



(VI)

Mit Sicherheit lassen sich die isomeren, cyclischen Tetrahydro-benzbisimidazole (VI) ausscheiden, da sich mit einer solchen Atomanordnung die intensiv rote Farbe der Verbindungen nicht erklären läßt.)

Es ist zweckmäßig, der alkoholischen Lösung des Tetraminobenzols und Aldehyds außerdem noch Wasser zuzusetzen, da sich dann die orange-roten Kristalle der Benzyliden-Verbindung (IV) schon nach wenigen Minuten abscheiden, während in der rein alkoholischen Lösung über eine Stunde dafür notwendig ist.

Worauf beruht nun die beschleunigte Bildungsgeschwindigkeit? Eine nicht unwesentliche Rolle dürfte dabei wohl die Tatsache spielen, daß die Aldehyde in Wasser und Alkohol weitgehend als Hydrate bzw. Halbacetale vorliegen (Lit.10). Während aber das Gleichgewicht Aldehyd Alkohol Halbacetal stark zugunsten des Halbacetals verschoben ist, ist die Neigung zur Hydratbildung bedeutend geringer. So ist z.B. der Acetaldehyd in Wasser zu 34 % als Carbonyl enthalten, in Methanol hingegen nur zu 3 % ! Man wird deshalb annehmen dürfen, daß in dem verdünnten Methanol die Konzentration nicht solvatisierten Aldehyds größer ist als in reinem Alkohol, was eine Erhöhung der Kondensationsgeschwindigkeit bedingt.

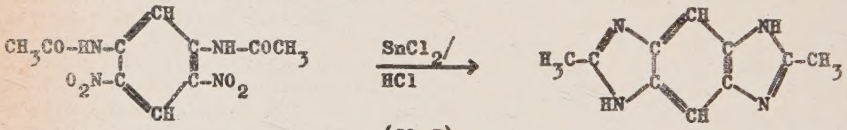
Die optimalen Bedingungen für die Darstellung der Schiffschen Basen sind also folgende: die alkoholische Lösung des Amins wird mit wenigen Tropfen verdünnter Essigsäure und der berechneten Menge Aldegyd versetzt, worauf nach Zugabe von Wasser die roten Nadeln des Azomethins innerhalb weniger Minuten auskristallisieren. Die Ausbeuten betragen ungefähr 75 - 90 % der Theorie.

2.) Dehydrierung der Schiffschen Basen zu linearen Benzbisimidazolen

Wie schon in der Einleitung erwähnt wurde, sind bisher nur wenige Benzbisimidazole beschrieben worden und zwar die hier angeführten:

(VII): R_1 = H , R_2 = H ; (Lit.11).
(VIII): R_1 = H , R_2 = CH_3 ; (Lit.11).
(IX): R_1 = CH_3, R_2 = CH_3 ; (Lit.11 - 14).
(X): R_1 = OH , R_2 = OH ; (Lit.15).

Diese Synthesen beruhen darauf, daß man das 1,2,4,5-Tetraminobenzol (I) - zum Teil als Hydrochlorid - in wäßriger Lösung mit Phosgen, Ameisensäure, Essigsäure oder Acetanhydrid erhitzt. Das 2,2-Dimethyl-benzbisimidazol (IX) wurde außer durch Umsetzung des Tetraminobenzols mit Eisessig oder Essigsäure-anhydrid noch durch Reduktion des 2,4-Dinitro-diamino-1,3-diacetatobenzols mit Zinn-II-chlorid gewonnen (Gl.5).

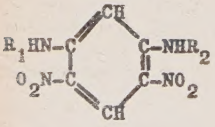


(Gl.5)

Diesen Methoden haften jedoch einige Mängel an. So muß man die Umsetzungen in Wasser vornehmen, weil in alkoholischer Lösung kein Ringschluß eintritt. Die einzig brauchbare Darstellung des Tetraminobenzols ist aber die katalytische Hydrierung des Dinitro-diamino-benzols (XI) in Alkohol. In Wasser dauert diese Reaktion sechs Mal so lange, überdies wird der Katalysator schneller unwirksam, und vor allem ist die wäßrige Lösung noch autoxydabler als die alkoholische. Die Verfahren aber, die das Tetraminobenzol in Substanz erfordern, haben wegen der schwierigen und verlustreichen Isolierung des Amins keine Bedeutung.

Man sieht daraus, daß alle diese Synthesen nicht mit der eingangs erwähnten Dehydrierungsmethode konkurrieren könnten, falls sich dieses Verfahren auch auf Benzbisimidazole übertragen ließe.

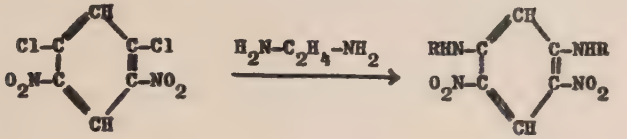
Ehe auf die Dehydrierung näher eingegangen wird, sei noch die Darstellung des Ausgangsmaterials, der 2,4-Dinitro-m-phenylendiamine (XI) bis (XIII), kurz erwähnt.



(XI): R_1 = H , R_2 = H ;
(XII): R_1 = H , R_2 = C_2H_4-NH_2 ;
(XIII): R_1 = R_2, R_2 = C_2H_4-NH_2.

Die ß-Aminoäthyl-Gruppen wurden eingeführt, um die Isolierung der Benzbisimidazole zu erleichtern, die sich dadurch als Hydrochloride fällen ließen. Das 2,4-Dinitro-N-(ß-aminoäthyl)-phenylendiamin-1,3 (XII) und das 2,4-Dinitro-N,N'-di-(ß-aminoäthyl)-phenylendiamin-1,3 (XIII) wurden erstmalig gewonnen, und zwar durch Erhitzen des Dichlor-dinitro- und des Amino-chlor-dinitro-benzols mit Äthylendiamin (Gl.6), wobei die Schwierigkeit darin be-

stand, die Polykondensation zu vermeiden, was mit Methanol als Lösungs- und Verdünnungsmittel und mit überschüssigem Äthylendiamin möglich ist.



(Gl.6)

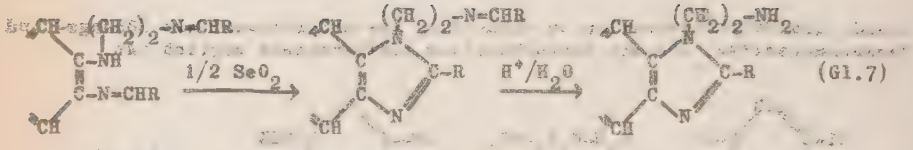
R = $-C_2H_4-NH_2$

Die katalytische Reduktion der Nitrogruppen erfolgt überaus glatt und ist schon von P.Ruggli (Lit.13) beim 2,4-Dinitro-phenylendiamin (XI) mit Raney-Nickel in Essigester oder Wasser durchgeführt worden. In der vorliegenden Arbeit wurde als Katalysator Raney-Nickel ausschließlich in Methanol benutzt, was den Vorteil hat, daß die Lösungen der Tetraminobenzole mit Wasser mischbar sind. Das ist aber, wie schon früher beschrieben, für die Bildung der Schiffschen Basen sehr wichtig. Die substituierten Nitro-amine (XII) und (XIII) ließen sich ebenfalls leicht hydrieren, wegen ihrer Neigung zu autoxydieren wurde jedoch von einer Isolierung der freien Basen abgesehen.

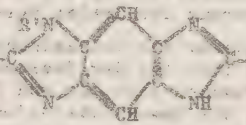
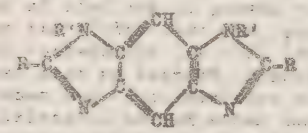
Als Dehydrierungsmittel für die Azomethine des Tetraminobenzols wird man zuerst einmal die in Erwägung ziehen, die sich bei der Benzimidazol-Synthese (Gl.2) bewährt haben. Die Angaben von O.Fischer (Lit.16) und P.Jakobson (Lit.17) sowie die von W.Traube (Lit.18), die Quecksilber-II-chlorid bzw. Eisen-III-chlorid verwendeten, sind allerdings mehr von historischem Interesse. Die Beobachtung von O.Hinsberg (Lit.19), daß das Benzyliden-o-phenylendiamin in alkoholischer oder ätherischer Lösung an der Luft in das 2-Phenylbenzimidazol übergeht, fand nie Beachtung. Mit viel Erfolg hat man zur Dehydrierung Kupfer-II-acetat (Weidenhagen) (Lit.4), Nitrobenzol (Jerchel) (Lit.5) und Blei-IV-acetat (Lit.6) angewandt. Während es nach Jerchel genügt, die Komponenten in Nitrobenzol zu erhitzen, gibt man nach Weidenhagen zur alkoholischen Lösung des Aldehyds und Amins Kupfer-II-acetat, worauf sich beim Erwärmen die Kupfer-I-Komplexe des Benzimidazols abscheiden, die mit Schwefelwasserstoff zerlegt werden müssen.

Bei dem Versuch, obige Verfahren auch auf die Diaryliden-tetramine (IV) bzw. (V) zu übertragen, zeigte sich, daß eigentlich keines recht geeignet ist. Erhitzt man die Schiffschen Basen in Nitrobenzol, so tritt Zersetzung ein. Kupfer-II-acetat dehydriert zwar die Azomethine, leider sind diese aber in Wasser und Alkohol meistens so wenig löslich, daß man große Mengen Lösungsmittel benötigt. Daran ändert sich auch grundsätzlich nichts, wenn man zu dem teuren Dioxan greift, wo die Löslichkeitsverhältnisse etwas günstiger sind. In jedem Fall bleibt das lästige und zeitraubende Zersetzen der Kupfer-Komplexe. Auch das Blei-IV-acetat bietet gegenüber dem Kupferacetat keine Vorteile. Daraus folgt, daß Schwermetallsalze wegen der großen Neigung der Benzbisimidazole zur Komplexbildung als Dehydrierungsmittel ungeeignet sind. Überdies soll das Oxydationsmittel nicht zu energisch wirken, da sonst der gebildete Heterocyclus weiter verändert wird. Deshalb wurden die Peroxy-Verbindungen (Ammonium-peroxydisulfat und Persäuren) bald wieder beiseite gelassen, denn selbst, wenn man jeden Überschuß vermeidet, kristallisieren die damit hergestellten Imidazole schlecht.

Schließlich erwies sich das Selendioxyd als sehr brauchbar. Man suspendiert die Schiffsche Base in Methanol, fügt die berechnete Menge Selendioxyd zu und erhitzt. In dem Maße, wie sich rotes Selen abscheidet, geht das Azomethin in Lösung. Nach ungefähr 30 - 60 Minuten ist die Reaktion beendet. Aus der vom Selen filtrierten Lösung kristallisiert nach Zugabe von Salzsäure das Hydrochlorid unter gleichzeitiger Freilegung der Seitenkette aus (Gl.7).



Die auf diese Weise erstmalig hergestellten Heterocyclen sind in Tab.1 zusammengestellt.

Dargestellte Benzbisimidazole	Dehydr.-Mittel	Ausbeuten
	$Cu\text{-}ac_2$	37 %
	SeO_2	55 %
R' = $NH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2$-		
		
R' = $NH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2$-		
R = n-Propyl-	a.) $Cu\text{-}ac_2$ b.) O_2	37,5 % 40 %
R = Phenyl-	a.) SeO_2 b.) O_2	67,5 % 69 %
R = Tolyl-	a.) SeO_2 b.) O_2	27 % 32,5 %
R = Anisyl-	a.) SeO_2 b.) O_2	56 % 53 %
R = Cinnamyl-	a.) SeO_2 b.) O_2	42 % — %
R = Furyl-	a.) $Cu\text{-}ac_2$ b.) SeO_2 c.) O_2	29 % — % — %

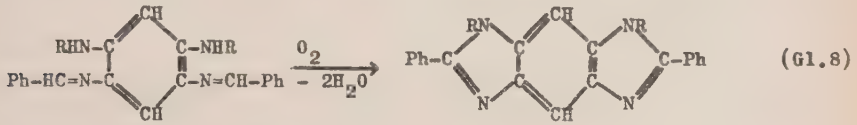
Tab.1

Diese ausnahmslos erstmalig dargestellten Benzbisimidazole wurden durch Dehydrierung der Schiffschen Basen (IV) bzw. (V), S.3 nach (Gl.3), S.2 gewonnen.

Daraus ist ersichtlich, daß die Methode auch in Anwesenheit von Methyl-, Methoxy- und Äthylgruppen zum Ziele führt, jedoch beim Difuryliden-tetraminobenzol versagt. Dieses wird durch Selendioxyd zerstört. Die zum Teil mäßigen Ausbeuten beruhen darauf, daß beim Umkristallisieren Verluste eintreten, die bei 2,2'-dialkylierten Benzbisimidazolen so groß sind, daß bei ihnen die Selendioxyd-Dehydrierung keine Bedeutung besitzt. Es bleibt nämlich dabei oft etwas Selen kolloidal gelöst, das sich beim Ansäuern auf den auskristallisierenden Benzbisimidazol-Salzen niederschlägt. Deshalb ist mehrmaliges Behandeln mit Aktivkohle notwendig.

Für die Dehydrierung des Difuryliden- und Dipropyliden-tetraminobenzols kann man wegen ihrer Alkohollöslichkeit das Weidenhagensche Kupferacetat-Verfahren anwenden; nur muß man vor Einleiten des Schwefelwasserstoffes die Kupfer-I-Komplexe mit verdünnter Säure zerlegen, da sonst selbst nach mehreren Stunden das Kupfersulfid noch nicht quantitativ ausfällt.

Wenn somit auch die gestellte Aufgabe, die Synthese linearer Benzbisimidazole, gelöst ist, wäre es doch wünschenswert, könnte man anstelle des teuren Selendioxyds ein billigeres Dehydrierungsmittel verwenden. Nun war im Verlauf der Arbeit beobachtet worden, daß beim Kochen des Dibenzyliden-tetraminobenzols in Methanol die rote Lösung sich zusehends aufhellte und das 2,2'-Diphenyl-benzbisimidazol nach Zugabe von Salzsäure als Hydrochlorid auskristallisierte (Gl.8).

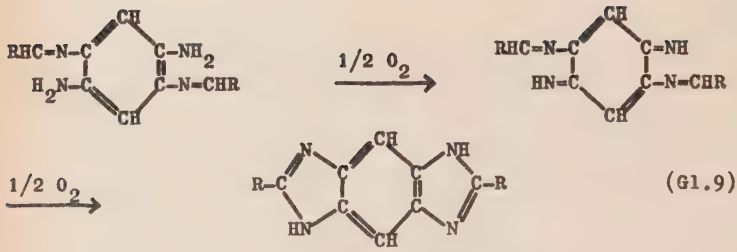


(Gl.8)

Ph = C_6H_5- ; R = NH_2-CH_2-CH_2- .

Diese Autoxydation läßt sich präparativ ausnutzen, indem man die Schiffschen Basen in siedendem Methanol suspendiert und Sauerstoff einleitet. Nach einer mehr oder weniger langen Induktionsperiode werden die Azomethine schnell dehydriert, was man an der plötzlich klar werdenden Lösung erkennt. Die Aufarbeitung geschieht dann wie beim Selendioxyd-Verfahren. Im Gegensatz zu letzterem lassen sich mit molekularem Sauerstoff nicht nur aromatisch, sondern auch aliphatisch substituierte Imidazole gewinnen. Die Zeit bis zur quantitativen Umsetzung hängt von der Aldehyd-Komponente ab. Bei einer Konzentration der Schiffschen Basen von 0,01 Mol in 150 ccm siedendem Methanol beträgt die Reaktionsdauer mit Schiffschen Basen aus aliphatischen Aldehyden knapp 15 Minuten, mit solchen aus Benz- und p-Toluylaldehyd 30 und aus Zimtaldehyd 90 Minuten, während beim Anisaldehyd auch nach dreistündigem Einleiten von Sauerstoff sich noch nicht alles umgesetzt hat.

Welcher Mechanismus liegt nun der Dehydrierung mit Sauerstoff zugrunde? Man könnte annehmen, daß die Schiffschen Basen zuerst in die Diamino-chinon-diimine übergeführt werden, die dann unter Rückbildung des aromatischen Systems zu den Benzbisimidazolen weiter oxydiert werden (Gl.9). Gegen einen solchen Verlauf spricht aber, daß die Lösungen sich aufhellen, ohne daß auch nur vorübergehend die intensiv rot-violette Farbe der Diamino-chinon-diimine zu sehen wäre. Überdies läßt sich die Induktionsperiode mit einem solchen Reaktionsablauf nicht erklären. Man wird vielmehr auch für diese Autoxydation einen Radikalkettenmechanismus annehmen müssen.



(Gl.9)

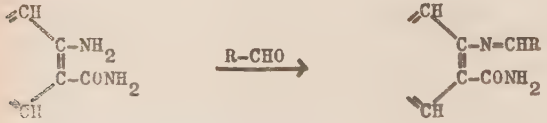
Zusammenfassend kann man sagen, daß somit eine neue, allgemein anwendbare Synthese für die bisher kaum beschriebenen linearen Diimidazolo-benzole gefunden wurde. Der glatte Verlauf erklärt sich vor allem dadurch, daß die sauerstoffempfindlichen Amine so schnell mit Aldehyden reagieren. Man erspart sich dadurch das Arbeiten unter Stickstoff. Die Schiffschen Basen lassen sich dann, wie angegeben, entweder mit Sauerstoff oder mit Selendioxyd dehydrieren.

Die linearen Benzbisimidazole stellen farblose, sich innerhalb weniger Tage unter Braunfärbung zersetzende Nadeln dar, die bei der Anregung mit UV-Licht intensiv violett fluorescieren. Sowohl die Basen, als auch ihre weitaus beständigeren Salze kristallisieren mit Wasser. Während erstere durch energisches Trocknen wasserfrei erhalten werden können, ist dies bei den Salzen nicht ohne Zersetzung möglich.

C.) Synthese von Pyrimidon-Verbindungen

1.) Bildung Schiffscher Basen aus o-Amino-carbonsäureamiden

Die o-Amino-carbonsäureamide reagieren genau wie die unter B.) beschriebenen Tetraminobenzole mit Aldehyden unter Bildung Schiffscher Basen (Gl.10).

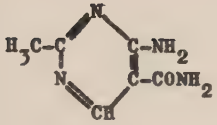


(Gl.10)

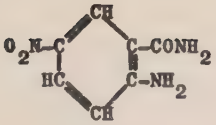
Eine Ausnahme macht nur das 2-Methyl-4-amino-pyrimidincarbonsäureamid (XIV), worauf später noch eingegangen wird.

Die Ausbeuten an Azomethinen sind meistens sehr gut. Falls sich letztere als Harze absetzen, kann man jedoch durch Verwendung sehr reinen Ausgangsmaterials Kristalle erhalten. Wie groß dieser Effekt sein kann, zeigt folgendes Beispiel: gibt man zu ungereinigtem, in Methanol gelöstem Anthranilsäureamid schon länger stehenden Isobutyraldehyd, so erhält man ein hellgelbes Harz, das erst nach Wochen zu einem amorphen Körper erstarrt. Mit umkristallisiertem Anthranilamid und frisch destilliertem Isobutyraldehyd hingegen fallen innerhalb weniger Minuten unter Erwärmung die farblosen Nadeln der Isobutyliden-Verbindung fast quantitativ aus. In sehr hartnäckigen Fällen läßt sich oft auch eine Kristallisation dadurch erzwingen, daß man die Kondensation in Xylol vornimmt und das entstehende Wasser azeotrop abdestilliert.

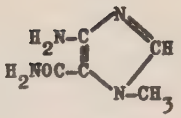
Im einzelnen wurden folgende Verbindungen zur Kondensation herangezogen: Anthranilamid, Anthranilmethylamid, 5-Brom- und 5-Nitro-anthranilamid (XV), 5-Nitro-anthranilmethylamid, 2-Amino-naphtoesäureamid-3 und 1-Methyl-4-amino-imidazol-5-carbonsäureamid (XVI).



(XIV)

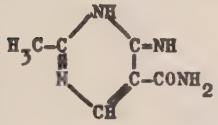


(XV)



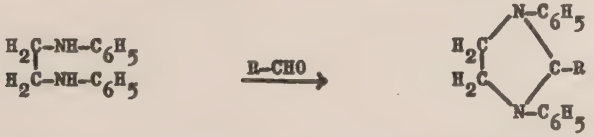
(XVI)

Beim 2-Methyl-4-amino-pyrimidin-carbonsäureamid (XIV) erhält man - genau wie bei dem entsprechenden Methylester - stets das Ausgangsmaterial zurück, gleichgültig, ob man die Verbindung längere Zeit mit Benz- oder Salicylaldehyd erhitzt, ob man als Lösungsmittel Eisessig oder Alkohol verwendet oder ob man das Hydrochlorid in Wasser mit einem Aldehyd unter Zusatz von Natriumacetat erwärmt. Daß es sich dabei wirklich um die genannte Verbindung (XIV) handelt, kann nicht angezweifelt werden, da die physikalischen Daten mit den Angaben von Todd (Lit.20) und von Földi und Salaman (Lit.21) übereinstimmen. Die Ursache für dieses Verhalten ist wohl darin zu sehen, daß es sich um keine Amino- (XIV), sondern um eine Imino-Verbindung (XVII) handelt. Die Richtigkeit dieser Annahme, daß die 4-„Amino"- und die 4-„Oxy"-pyrimidine in Wirklichkeit als 4-Imino- bzw. 4-Oxo-Verbindungen vorliegen, bestätigen auch die Ergebnisse anderer Autoren. So gibt das 2,4-Diamino-pyrimidin mit salpetriger Säure nicht, wie man vielleicht erwarten könnte, das 2,4-Dioxy-, sondern nur das 2-Oxy-4-amino-pyrimidin, das Cytosin (Lit.22). Bei der Synthese von Nukleosiden fand Todd (Lit.23), daß das 4-Amino-pyrimidin mit Glukose keine Schiffsche Base bildet. Auch Cavalieri (Lit.22) kam auf Grund zahlreicher UV-Messungen von 4-Amino-pyrimidinen und -purinen zu dem Schluß, daß tatsächlich Imine vorliegen.



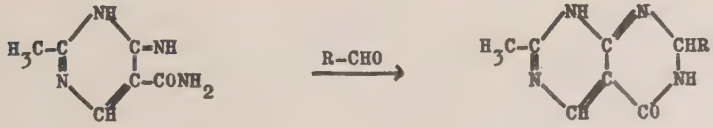
(XVII)

Es wäre jedoch ein Irrtum, wollte man daraus schließen, daß nur primäre Amine mit Aldehyden reagieren. Wenn sich im allgemeinen auch sekundäre nicht umsetzen, so zeigt sich doch am Aldehyd-Nachweis mit Dianilo-äthan (Lit.24) (Gl.11), daß eine Kondensation stattfinden kann, wenn dabei eine cyclische Verbindung entsteht.



(Gl.11)

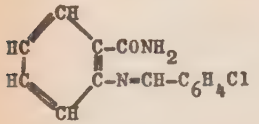
Wie aber die durchgeführten Versuche zeigen, ist das 4-Imino-3,4-dihydro-pyrimidin-carbonsäureamid (XVII) auch dazu nicht in der Lage. Denn es bildet mit Aminen nicht nur keine Schiffschen Basen, sondern auch keine cyclischen Dihydro-pyrimidone im Sinn von (Gl.12).



(Gl.12)

2.) Umlagerung der Schiffschen Basen

Bei der Schmelzpunktbestimmung des p-Chlorbenzyliden-anthranilamids (XVIII) wurde beobachtet, daß oberhalb des Festpunktes die Schmelze unter Farbänderung von gelb nach farblos von neuem erstarrte, worauf nach weiterem Erhitzen um etwa 30° auch die zweite Modifikation schmolz. Aus den verschiedenen UV-Spektren folgt, daß es sich dabei nicht einfach um eine kristallographische Umwandlung handelt.



(XVIII)

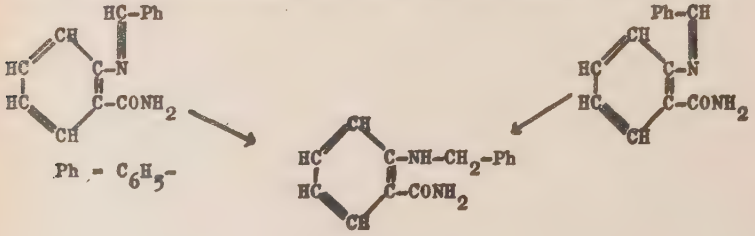
Die Umlagerung erfolgt nicht nur in der Schmelze, sondern schon bei der Temperatur siedenden Methanols, und zwar in Gegenwart verdünnter Alkalien oder Säuren, deren katalytische Wirkung sich experimentell leicht beweisen läßt: löst man die Schiffsche Base (XVIII) in sorgfältig getrocknetem Cymol, so fallen nach kurzem Sieden beim Abkühlen die gelb-grünen Nadeln des Ausgangsmaterials unverändert aus. Fügt man jedoch zusätzlich etwas verdünnte Natronlauge oder verdünnte Salzsäure zu, so erhält man die perlmutterartig glänzenden Blättchen der isomeren Verbindung.

Mit Ausnahme der o-, m- und p-Nitrobenzylidene ließen sich alle Schiffschen Basen isomerisieren, sofern sie sich vom Anthranilamid, 5-Brom-anthranilamid, Amino-naphtoesäureamid und den entsprechenden Methylamiden ableiten. Die Azomethine der Imidazol-Reihe hingegen ließen sich nicht umlagern.

Die Isomerisierungsgeschwindigkeit ist recht unterschiedlich. So ist sie bei den Schiffschen Basen aus Benz-, Toluyl- und Cuminaldehyd so groß, daß sie sich im Gegensatz zu den p-Chlor-, p-Methoxy-, p-Dimethylamino- und o-Oxybenzyliden-Verbindungen schon beim Umkristallisieren umlagern.

Für die oben erwähnte Tatsache, daß in Gegenwart von Nitrogruppen die Ringbildung verzögert wird oder ganz unterbleibt, kennt man noch andere Beispiele. So versagt die Combsche Chinolin-Synthese bei Nitro-anilinen (Lit.25). Während Acrolein mit Phenylhydrazin spontan zum 1-Phenyl-pyrazolin reagiert, läßt sich mit 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin das Phenylhydrazon ohne weiteres isolieren (Lit.26).

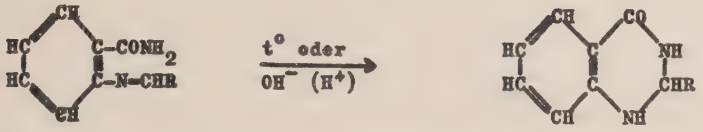
Welche Konstitution haben nun die beiden Modifikationen? Der naheliegende Gedanke, es könne sich um cis-trans Isomere handeln, erwies sich als irrig, denn diese Erklärung wird dem Verhalten der isomeren Verbindungen gegen Säuren nicht gerecht. Erhitzt man nämlich die niedrig schmelzende Form mit Säuren, so wird sie sofort verseift, wie dies bei Schiffschen Basen zu erwarten ist. Dagegen bleibt die höher schmelzende Form selbst gegen konzentrierte Salzsäure beständig. Daraus folgt, daß die zuletzt genannte Verbindung keine Schiffsche Base sein kann. Gesetzt aber den Fall, dies wäre das erste Beispiel für ein säurebeständiges Azomethin, so müßten beide Modifikationen bei der katalytischen Hydrierung das gleiche Amin bilden (Gl.13).



Ph = C_6H_5-

(Gl.13)

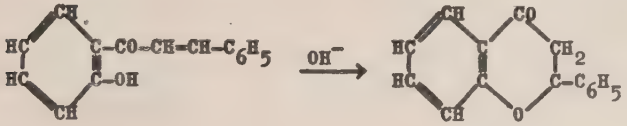
Tatsächlich ist aber nur die niedrig schmelzende Verbindung hydrierbar. Es liegen also keine cis-trans-Isomere vor. Das unterschiedliche Verhalten der beiden Verbindungen bei der Hydrierung und gegenüber Säuren, der Farbumschlag und die Änderung des Schmelzpunktes erklärt sich aber zwanglos durch die Annahme, daß die niedrig schmelzenden, verseifbaren Verbindungen Schiffsche Basen sind, die sich unter dem Einfluß von Säuren oder Alkalien in die Cycloverbindungen umlagern (Gl.14).



(Gl.14)

Auch die Dehydrierung, auf die später noch eingegangen wird, ist ein klarer Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung.

Die Isomerisierung besitzt Ähnlichkeit mit dem von v.Kostanecki beobachteten Übergang des o-Oxy-benzal-acetophenons in das Flavanon (Lit.27) (Gl.15).



(Gl.15)

Daß das früher erwähnte Imino-pyrimidin-carbonsäureamid (XVII) mit Aldehyden keine Cycloverbindungen bildet, läßt sich jetzt einfach dadurch erklären, daß die Dihydro-pyrimidone nicht direkt, sondern nur durch Umlagerung der Schiffschen Basen entstehen. Letztere vermag aber das Imino-amid (XVII), wie schon erwähnt, nicht zu bilden.

Zur analytischen Unterscheidung zwischen Schiffschen Basen und Dihydropyrimidonen sei noch kurz bemerkt, daß die einzig sichere Methode die katalytische Hydrierung ist. Wird Wasserstoff aufgenommen, liegt eine Schiffsche Base vor, andernfalls die isomere Verbindung. In manchen Fällen kann man auch aus den UV-Messungen wertvolle Schlüsse ziehen. So entspricht die UV-Absorptionskurve des Benzyliden-anthranilamids nach dem Umkristallisieren nicht dem analogen p-Chlor-benzyliden-anthranilamid, sondern der cyclischen p-Chlorphenyl-Verbindung, woraus zu entnehmen ist, daß das Benzyliden-anthranilamid beim Umkristallisieren umgelagert wird. Sehr schnell lassen sich oft cyclische und offene Verbindungen durch eine Farbreaktion nachweisen. Wenn man die zu untersuchende Substanz in Eisessig mit etwas Blei-IV-acetat erhitzt, so bleibt die Lösung bei der cyclischen Verbindung farblos, bei der Schiffschen Base hingegen wird sie rot. Der Nachweis versagt allerdings in Anwesenheit von Oxy- und Aminogruppen, wo auch die Cyclopyrimidone eine Färbung geben und bei den Schiffschen Basen des Amino-imidazol-carbonsäureamids und des 5-Nitro-anthranilamids, wo auch die offenen Verbindungen durch Blei-IV-acetat nicht verändert werden.

3.) Synthese 2-substituierter 7-Methyl-hypoxanthine

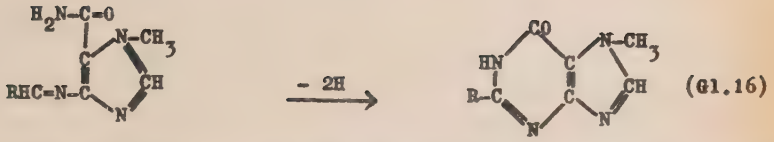
Bis in die jüngste Zeit gingen die praktisch wichtigen Purin-Darstellungen meistens vom Pyrimidin-Ring aus. Das hat seinen Grund darin, daß früher geeignete Imidazol-Verbindungen nicht bekannt oder schlecht zugänglich waren, weshalb auch entsprechende Versuche von Pyman und Fargher (Lit.28

fehlschlugen. Windaus und Langenbeck (Lit.29) schrieben zwar 1923 „ Das hier beschriebene 4-Amino-imidazol-carbonsäureamid wird sich vermutlich leicht in Purin-Derivate verwandeln lassen", eine Arbeit über dieses Thema wurde jedoch von den Autoren nicht veröffentlicht. Das Verdienst, erstmalig ein Purin ausgehend vom Imidazol-Ring dargestellt zu haben, gebührt Sarasin und Wegman (Lit.30), denen 1924 die Synthese des 7-Methyl-xanthins durch Erhitzen des 1-Methyl-4-amino-imidazol-5-carbonsäureamids mit Kohlensäureäthylester gelang. Die Darstellung mehrfach substituierter Purine nach Montequi (Lit.31) und Mann und Porter (Lit.32) bringen nichts Neues, da sie nur Erweiterungen und Verbesserungen der zuletzt genannten Methode aufweisen. Auch die Verfahren von Baxter und Spring (Lit.33), P.C.Mitter und Chatterjee (Lit.34), Allsebrook, Gulland und Story (Lit.35) und von Heilbron (Lit.36) scheinen keine größere Bedeutung zu besitzen. Wichtig ist eine 1950 veröffentlichte Arbeit von E.Shaw (Lit.37), dem es gelang, das Adenin, Hypoxanthin, Xanthin und Isoguanin aus dem 4-Amino-imidazol-carbonsäureamid bzw. dem entsprechenden Amidin durch die Formamid- und Harnstoffschmelze zu gewinnen. Das Verdienst Shaws besteht vor allem darin, die als Ausgangsmaterial benötigte Imidazol-Verbindung relativ leicht zugänglich gemacht zu haben, und zwar aus dem Malonitril in sieben Stufen in einer Gesamtausbeute von 25 %. (Es gilt bei dieser Gelegenheit festzuhalten, daß bei der Formamidschmelze der o-Aminocarbonsäureamide der Ringschluß schnell und in guten Ausbeuten vor sich geht, weshalb in diesem Fall kein Bedarf für eine neue Methode besteht.) Versuche, durch Cyclisierung der Amino-carbonsäureamide 2-substituierte Pyrimidone darzustellen, sind zwar nicht bei den Purinen, wohl aber in reichlicher Zahl bei den Chinazolonen, also den Benzo-pyrimidonen, durchgeführt worden, die stets auf eine Schmelze mit Säure oder deren Derivate hinauslaufen. Wie aus der folgenden Zusammenstellung ersichtlich ist, sind aber die Ausbeuten recht mäßig.

Ausgangsstoffe		Reaktionsprodukte	Ausbeute	Autor
Anthranilamid	Acetanhydrid	2-Methyl-chinazolon	36 %	(Lit.38)
Anthranilamid	Propionsäure	2-Äthyl -chinazolon	31 %	(Lit.38)
Anthranilamid	Benzoesäure	2-Phenyl-chinazolon	18 %	(Lit.38)
Anthranilamid	Benzoesäure-thioamid	2-Phenyl-chinazolon	30 - 40 %	(Lit.39)
Anthranilamid	Benzoesäure-imino-äther	2-Phenyl-chinazolon	50 %	(Lit.39)
Anthranilamid	Nitrile	2-subst.-chinazolon	schlecht	(Lit.39)

Etwas besser sind die Resultate, wenn man von Acyl-anthranilamiden ausgeht. So erhält man das 2-Methyl-chinazolon in guter Ausbeute durch Erhitzen des Acetyl-anthranilamids mit Alkalien und die p-folyl-, p-Chlorphenyl- und die p-Nitrophenyl-chinazolone in 38, 64 und 68 % durch Schmelzen der entsprechenden Acyl-amide (Lit.9). Die Methode versagt jedoch in Gegenwart von o-ständigen Substituenten, wie zum Beispiel beim o-Nitrobenzoyl-anthranilamid (Lit.9).

Es wurde nun im Verlauf dieser Arbeit versucht, den Pyrimidon-Ring mit besseren Ergebnissen als bei obigen Synthesen zu schließen, und zwar nicht wie dort durch Schmelzen der o-Amino-säureamide mit Säuren oder deren Derivaten, sondern gemäß (Gl.16) durch Dehydrierung entsprechender Schiffscher Basen. Da die Purine besonders interessierten, wurden zuerst die Azomethine des o-Amino-imidazol-carbonsäureamids (Gl.16) umgesetzt.



(Gl.16)

Anfänglich schlugen alle Versuche fehl. So konnte mit molekularem Sauerstoff, Perhydrol, Peroxy-disulfat, Selendioxyd, Blei-IV-acetat, Kaliumpermanganat, Ferricyanid, Kupfer-II-Salzen, Chloranil, Nitrobenzol und N-Brom-succinimid nicht ein einziger Ringschluß erzielt werden. Entweder erhielt man das Ausgangsmaterial zurück, oder das Azomethin wurde zerstört.

Schließlich wurde das Benzyliden (XIX) dem Hofmannschen Säureabbau, nämlich der Einwirkung von Brom auf die alkalische Suspension der Schiffschen Base (XIX) unterworfen, wobei die Hälfte der Substanz in Lösung ging. Die daraus durch Ansäuern isolierte Verbindung war zwar das gesuchte 2-Phenyl-7-methyl-hypoxanthin, leider ließ sich aber mit Hypobromit nur noch die analoge 2-Tolyl-Verbindung darstellen.

Während Hypochlorit noch schlechtere Ausbeuten gab als Hypobromit, konnten mit Jod in alkalischem Alkohol mehrere bisher unbekannte, 2-substituierte 7-Methyl-hypoxanthine nahezu quantitativ gewonnen werden (Tab.2). Interessanterweise verläuft die Dehydrierung mit Jod nur in Alkohol. Aus der 2-Cinnamyl-Verbindung wurde die 6-Oxy-7-methyl-purin-2-carbonsäure gewonnen.

Dargestellte Hypoxanthine	1.Ausbeute	2.Ausbeute
2-p-Chlorphenyl-7-methyl-hypoxanthin	50 %	94 %
2-Tolyl- -7-methyl-hypoxanthin	65 %	82 %
2-p-Anisyl- -7-methyl-hypoxanthin	— %	68 %
2-Phenyl- -7-methyl-hypoxanthin	— %	94 %
2-m-Nitrophenyl-7-methyl-hypoxanthin	— %	10 %
2-Furyl- -7-methyl-hypoxanthin	— %	78 %
2-Cinnamyl- -7-methyl-hypoxanthin	— %	86 %

Tab.2

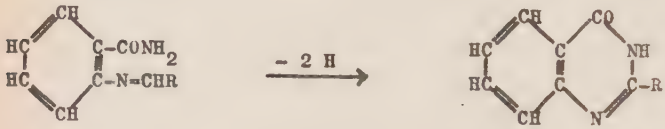
Diese erstmalig dargestellten Hypoxanthine wurden entsprechend (Gl.16) durch Dehydrierung Schiffscher Basen gewonnen. Die unter 1. aufgeführten Ausbeuten wurden mit Hypobromit, die unter 2. mit Hypojodit erhalten. Nur bei den Schiffschen Basen aus aliphatischen Aldehyden, beim Salicyl-, p-Dimethylamino- und o-Nitrobenzaldehyd führt die Methode nicht zum Ziel.

Wenn auch, wie aus Tab.2 ersichtlich, nicht jede gewünschte Verbindung erhältlich ist, so gestattet die aufgefundene Methode doch, eine ganze Anzahl aromatisch 2-substituierter Hypoxanthine, für die bisher noch keine geeignete Synthese existierte, darzustellen. Überdies sind die Ausbeuten in der Regel sehr gut.

4.) Synthese 2-substituierter Chinazolone

Bei dem Versuch, die Reaktionsbedingungen der Hypoxanthin-Synthese auch auf die Chinazolone auszudehnen, zeigte sich, daß sich die Schiffschen Basen des Anthranilamids mit Jod nicht umsetzen lassen, unabhängig davon, ob man Wasser oder Alkohol als Lösungsmittel verwendet. Gibt man aber Brom zu einer alkoholischen Lösung, so findet nur eine Bromierung statt. (Ob eine Dehydrierung eintritt, erkennt man am Verhalten gegenüber Alkalien, in denen sich

nur die Pyrimidone, nicht aber die Schiffschen Basen lösen.) Mit wäßrigem Hypobromit ließ sich die erstrebte Reaktion durchführen, wobei alle untersuchten Aryliden-anthranilamide mit Ausnahme des p-Dimethylamino- und des o-Oxy-benzyliden-anthranilamids dehydriert werden konnten (Tab.3) (Gl.17).



(Gl.17)

Dargestellte Chinazolone	1.Ausbeute	2.Ausbeute	Autor
2-p-Chlorphenyl-chinazolon	89 %	64 %	(Lit.9)
2-Anisyl- -chinazolon	80 %	-- %	
2-p-Nitrophenyl-chinazolon	88 %	68 %	(Lit.9)
2-m-Nitrophenyl-chinazolon	85 %	-- %	
2-o-Nitrophenyl-chinazolon	91 %	-- %	
2-Cinnamyl- -chinazolon	40 %	-- %	
2-Tolyl- -chinazolon	76 %	38 %	(Lit.9)
2-Phenyl- -chinazolon	87 %	60 %	(Lit.40)
2-Isopropyl- -chinazolon	42 %	? %	(Lit.41)
2-p-Isopropylphenyl-chinaz.	89 %	-- %	

Tab.3

Die substituierten Chinazolone wurden entsprechend (Gl.17) durch Dehydrierung mit Hypobromit dargestellt. Unter 1. stehen die gefundenen, unter 2. die in der Literatur beschriebenen Ausbeuten. Wo keine Literaturstelle vermerkt ist, wurde die Verbindung erstmalig gewonnen.

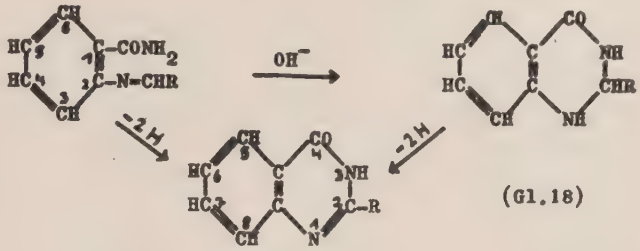
Diese neue Synthese hat gegenüber den schon bekannten die beiden Vorteile, daß die Ausbeuten besser sind und o-substituierte Phenylreste in 2-Stellung eingeführt werden können. Überdies erfordert die Reaktion wenig Zeit, und die Verbindungen sind nach einmaligem Umkristallisieren analysenrein.

Zur Oxydrierung ist man bei den Chinazolonen auf Hypobromit nicht angewiesen. Wenn auch das mild wirkende Kupfer-II-acetat, Nitrobenzol und Selendioxyd in Methanol nicht zum Ziele führen, so ist doch mit alkalischem Permanganat, Ferricyanid, Blei-IV-acetat und Selendioxyd in Eisessig eine Umsetzung möglich. Die Reaktion läßt sich zwar auch durch Einleiten von Sauerstoff in die siedende Xylollösung der Azomethine erreichen, wegen der langen Reaktionsdauer hat das aber keine praktische Bedeutung. Von allen aufgeführten Oxydationsmitteln erreicht man mit Hypobromit die besten Ausbeuten, mit alkalischem Permanganat lassen sich auch aliphatisch substituierte Chinazolone gewinnen.

Die Hypoxanthin- und Chinazolon-Synthese verlaufen rein formal völlig analog, insofern, als bei beiden o-Amino-carbonsäureamide mit Aldehyden umgesetzt und die Kondensationsprodukte dehydriert werden. Im Reaktionsablauf bestehen aber wesentliche Unterschiede: Hypoxanthine bilden sich nur in alkoholischer, Chinazolone in wäßriger Lösung. Bei ersteren erfolgt der Ringschluß nur mit Hypojodit, bei letzteren lassen sich mehrere Dehydrierungsmittel anwenden. Während die Dehydrierung der Aryliden-amino-imidazol-

carbonsäureamide nur Sekunden erfordert, dauert sie bei den Azomethinen des Anthranilamids circa 30 Minuten.

Entgegen der Annahme, daß die Chinazolon-Synthese möglicherweise dadurch kompliziert werden könnte, daß die Aryliden-anthranilamide teilweise in der alkalischen Hypobromit-Lösung in die isomeren Dihydro-chinazolone übergehen, ergibt das Experiment, daß die Chinazolonausbeuten stets gleich gut sind, gleichgültig, ob man von der offenen oder cyclischen Form ausgeht. (Unterschiedlich verhalten sich die Isomeren nur gegenüber Blei-IV-acetat, das die Dihydro-chinazolone dehydriert, die Azomethine aber unter Erwärmung und Braunfärbung zerstört.) Es ist damit allerdings nicht gesagt, daß die Schiffschen Basen zuerst umgelagert und dann dehydriert werden. Wie groß jeweils der Anteil ist, hängt von der Umlagerungs- und Dehydrierungsgeschwindigkeit ab (Gl.18).



(Gl.18)

Wie sich aus den bisherigen Untersuchungen ergibt, ist die Angliederung des Pyrimidon-Ringes nicht immer möglich. Aus den Tabellen 2 und 3 ersieht man, daß der in 2-Stellung (siehe Gl.18) einzuführende Substituent großen Einfluß auf den Dehydrierungsverlauf ausübt, indem 2-Alkyl- und 2-Nitrophenylgruppen die Reaktion erschweren und in Gegenwart von Amino- und Oxyphenyl-Substituenten keine Umsetzung erfolgt.

Zur Bestätigung dieser Annahme wurde die Nitrobenzyliden-Verbindung des 5-Nitro-anthranilamids (siehe Tab.4) dargestellt. Falls nämlich die obige Hypothese zuträfe, müßte sich diese Schiffsche Base schwieriger dehydrieren lassen als die, die keine Nitrogruppen enthalten. Tatsächlich wurde auch weder mit Hypochlorit, noch mit Selendioxyd oder alkalischem Permanganat das 6-Nitro-chinazolon gebildet. (Zur Nomenklatur siehe Gl.18) Das einzige Oxydationsmittel, mit dem sich die Reaktion erzwingen ließ - trotz der robusten Bedingungen in über 80%iger Ausbeute - war Permanganat in Eisessig.

Schiffsche Base aus :	Reaktionsprodukt	Dehydr.-Mittel	Ausbeute
5-Nitro-anthranilamid u. o-Nitrobenzaldehyd	2-(o-Nitrophenyl) -6-nitro-chinazol.	$KMnO_4$/ Hac	83 %
5-Brom-anthranilamid und Benzaldehyd	2-Phenyl-6-brom-chinazolon	SeO_2/ Hac	85 %
5-Brom-anthranilamid u. o-Nitrobenzaldehyd	2-(o-Nitrophenyl) -6-brom-chinazol.	$KMnO_4$/ Hac	71 %

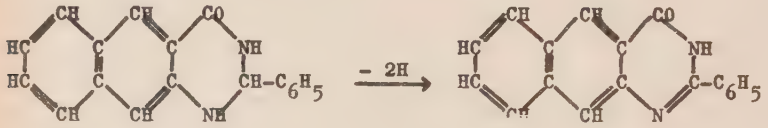
Tab.4

Um die Wirkung der Halogene auf den Dehydrierungsverlauf festzustellen, wurden die in Tab.4 verzeichneten Schiffschen Basen des 5-Brom-anthranilamids dehydriert. Dabei zeigte sich, daß der Bromsubstituent die Dehydrierung erschwert, wenn auch nicht in so hohem Maße wie die Nitrogruppe ; denn

das Benzyliden des 5-Brom-anthranilamids wird noch durch Selendioxyd in Eisessig dehydriert, das Benzyliden des 5-Nitro-anthranilamids aber nicht mehr.

5.) Synthese 2-substituierter Benzo-chinazolone

In einer Veröffentlichung über lineare Benzo-chinazolone schrieben A.Etienne und M.Legrand (Lit.42), daß sie zwar das 2-Amino-naphtoesäureamid mit Formamid und Acetamid zum Benzo-chinazolon, bzw. 2-Methyl-benzo-chinazolon hätten umsetzen können, daß sich aber die 2-Phenyl-Verbindung nicht gewinnen ließe. Es war nun interessant zu untersuchen, ob sich dieses Chinazolon mit der hier aufgefundenen Methode herstellen läßt. Nach der Kondensation des Amids mit dem Benzaldehyd zum Dihydro-benzo-chinazolon konnte die Dehydrierung unter sehr energischen Bedingungen - alkalisches Permanganat - tatsächlich erreicht werden (Gl.19).



(Gl.19)

Von den anderen untersuchten Dihydro-benzo-chinazolonen konnten noch das Anisyl- und das Tolyl-benzo-chinazolon mit Permanganat gewonnen werden. Bei allen übrigen erhielt man das Ausgangsmaterial zurück.

Dargestellte Benzo-chinazolone	Dehydr.-Mittel	Ausbeute
2-Phenyl-6,7-benzo-chinazolon	$KMnO_4/OH^-$	56 %
2-Anisyl-6,7-benzo-chinazolon	$KMnO_4/OH^-$	50 %
2-Tolyl -6,7-benzo-chinazolon	$KMnO_4$/Hac	62 %

Tab.5

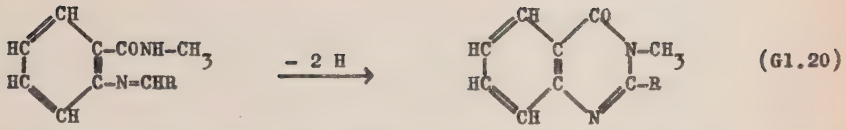
Diese Benzo-chinazolone wurden alle erstmalig gewonnen.

Es ist nicht zu empfehlen, die Herstellung der verschiedenen Chinazolone (Tabelle 3,4,5) dadurch zu vereinfachen, daß man die Dehydrierung stets mit Permanganat durchführt. Vielmehr ist es zweckmäßig, dasjenige Oxydationsmittel zu verwenden, mit dem gerade noch eine Umsetzung erreicht werden kann, da erfahrungsgemäß die Ausbeuten dann am besten sind.

Wie man an Hand der Tabellen 3 bis 5 erkennt, ist das hier erstmalig beschriebene Verfahren zur Darstellung von Chinazolonen sehr gut geeignet, da es gestattet, zahlreiche Verbindungen innerhalb kurzer Zeit meistens in sehr hohen Ausbeuten zu gewinnen. Deshalb ist es den schon bekannten Methoden vorzuziehen.

6.) Synthese 2,3-disubstituierter Chinazolone

Bei den bisher beschriebenen Synthesen wurden ausnahmslos 2-substituierte Pyrimidone gewonnen; wenn man aber von N-substituierten Säureamiden ausgeht, müßte es auch möglich sein, 2,3-disubstituierte Chinazolone darzustellen (Gl.20).



(Gl.20)

Die Schiffschen Basen des Anthranilmethylamids und des 5-Nitro-anthranilmethylamids ließen sich nicht ohne weiteres mit den schon früher genannten Oxydationsmitteln dehydrieren; günstigstenfalls erhielt man die Schiffschen Basen oder ihre isomeren Dihydro-pyrimidone, meistens aber nur Harze zurück. Allein mit Chloranil ließ sich die gewünschte Reaktion durchführen (Tab.6).

Dargestellte 2-substituierte 3-Methyl-chinazolone	Ausbeute	Autor
2-Isopropyl-3-methyl-chinazolon	57 %	(Lit.45)
2-Phenyl- -3-methyl-chinazolon	85 %	(Lit.43)
2-Cinnamyl -3-methyl-chinazolon	65 %	(Lit.44)
2-Anisyl -3-methyl-chinazolon	86 %	
2-(o-Nitrophenyl)-3-methyl-chin.	86 %	

Tab.6

Die in Tab.6 aufgeführten Verbindungen wurden entsprechend Gl.20 dargestellt. Die beiden letzten wurden erstmalig gewonnen. (Es ist zu beachten, daß sich in 3-Stellung nicht substituierte Chinazolone mit Chloranil nicht gewinnen lassen.)

D.) Zusammenfassung

1.) Synthese von Benzbisimidazolen

Es war die Aufgabe dieser Arbeit, für die bisher kaum beschriebenen Benzbisimidazole eine brauchbare Synthese zu finden.

Ausgehend vom 1,2,4,5-Tetramino-benzol und erstmalig dargestellten 1,3-alkylierten Derivaten sollte der Heterocyclus gebildet werden. Wegen der großen Sauerstoffempfindlichkeit der Amine mußte von ihrer Isolierung aus der alkoholischen Hydrierlösung abgesehen werden. Da deshalb die auf einer Säureschmelze beruhenden Imidazol-Synthesen nicht in Frage kamen, wurden die Amine in die schwerlöslichen Schiffschen Basen übergeführt und dehydriert. Die bei den Benzimidazol-Synthesen bewährten Dehydrierungsmittel - vor allem Kupfer-acetat, Nitrobenzol und Blei-IV-acetat - führten entweder nicht zum Ziel oder waren zu umständlich zu handhaben. Von den zahlreichen, als Dehydrierungsmittel herangezogenen Verbindungen ergab Selendioxyd, das die aromatisch substituierten Benzbisimidazole herzustellen gestattet, die besten Ausbeuten. Aromatisch wie aliphatisch substituierte Benzbisimidazole lassen sich außerdem noch mit molekularem Sauerstoff gewinnen. Mit Selendioxyd sind die Verbindungen schneller zu erhalten, die Dehydrierung mit molekularem Sauerstoff hat aber den größeren Anwendungsbereich. Es konnten mit diesen beiden Methoden alle untersuchten Schiffschen Basen zu den entsprechenden Benzbisimidazolen dehydriert werden.

2.) Synthese von Pyrimidonen

o-Amino-carbonsäureamide reagieren als primäre Amine mit Aldehyden zu Schiffschen Basen. Dabei ist besonders bemerkenswert, daß sich diese primär entstandenen Azomethine, sofern sie sich von Benzol- und Naphtalincarbonsäureamiden ableiten, durch Säuren oder Alkalien in die cyclischen Dihydropyrimidone umlagern. Die Schiffschen Basen des 4-Amino-imidazol-5-carbonsäureamids sind dazu nicht in der Lage. In der katalytischen Hydrierung wurde eine Methode gefunden, um die Isomeren sicher unterscheiden zu können. Wird nämlich Wasserstoff aufgenommen, so liegt eine Schiffsche Base, anderenfalls die cyclische Verbindung vor.

Sowohl die Schiffschen Basen als auch ihre Isomeren lassen sich zu Pyrimidonen dehydrieren. Wie im Verlauf der Arbeit gefunden wurde, ist diese Pyrimidon-Synthese im Verhältnis zu der oben beschriebenen Imidazol-Synthese dadurch kompliziert, daß die Dehydrierung wesentlich energischere Oxydationsmittel erfordert und überdies oft nur unter ganz bestimmten Bedingungen zum Ziele führt. So konnten 2-aromatisch substituierte Hypoxanthine (aliphatisch substituierte sind auf diese Weise nicht zugänglich) nur mittels Jod in alkalischem Alkohol erhalten werden. Während bei 2-arylierten Chinazolonen Hypobromit die besten Resultate ergibt, ist bei 2-alkylierten, sowie bei den Azomethinen des 5-Nitro- und 5-Brom-anthranilamids und bei den Dihydro-naphtopyrimidonen Permanganat bzw. Selendioxyd das geeignete Dehydrierungsmittel. In Anwesenheit von Oxy- und Aminophenyl-gruppen ist eine Dehydrierung undurchführbar.

An der Darstellung 2-substituierter 3-Methyl-chinazolone, die nur mit Chloranil zu erhalten sind, wurde gezeigt, daß das Verfahren auch für disubstituierte Pyrimidone geeignet ist.

Es konnten zahlreiche, größtenteils bisher unbekannte 2-substituierte Hypoxanthine, Chinazolone und Naphtopyrimidone in sehr guten Ausbeuten gewonnen werden. Vor allem für aromatisch substituierte Verbindungen sind die hier beschriebenen Dehydrierungsverfahren geeignet und ergänzen die schon bekannten Methoden, die meistens nur bei aliphatisch substituierten Verbindungen gute Ergebnisse liefern. Außer den hier erstmals beschriebenen Synthesen sind für die Darstellung aromatisch substituierter Hypoxanthine und Naphtopyrimidone keine anderen Wege bekannt.

II. Experimenteller Teil.

A.) Synthese von Benzbisimidazolen

1. Darstellung der Dinitro-phenylendiamine

Die Herstellung des 2,4-Dinitro-phenylendiamins-(1,3) ist schon mehrmals beschrieben worden. Man kann nach R.Nietzky (Lit.12) das m-Phenylendiamin acetylieren, nitrieren und das gebildete Diacetat mit verdünnter Schwefelsäure verseifen. Da die saure Hydrolyse aber, entgegen den Angaben Nietzkys, so schwer erfolgt, daß weitgehend Zersetzung des Diamins eintritt, wurden die Acetylgruppen mit alkoholischer Kalilauge abgespalten. Wenn das 1,3-Dichlorbenzol zur Verfügung steht, ist es der Ausbeuten wegen zweckmäßiger, das Dichlorbenzol nach Zincke (Lit.46) zu nitrieren und nach P.Ruggli (Lit.13) mit Ammoniak im Autoklaven umzusetzen. Man erhält jedoch eine reinere Verbindung, wenn man nicht, wie Ruggli angibt, auf 150°, sondern nur auf 120 bis 130° erhitzt.

a.) 2,4-Dinitro-phenylendiamin-1,3

α.) Darstellung aus Diacetyl-m-phenylendiamin

Das Diacetyl-m-phenylendiamin wird nach P.Ruggli (Lit.13) aus m-Phenylendiamin und Acetanhydrid gewonnen.

Ein Gemisch von 20 g Diacetyl-m-phenylendiamin und 1 g Harnstoff gibt man in kleinen Teilen unter dauerndem Schütteln zu 100 g (= 66 ccm) eisgekühlter, rauchender Salpetersäure der Dichte 1,52, was etwa 15 Minuten beansprucht. Nachdem sich alles gelöst hat, läßt man 15 Minuten stehen und gießt dann die rote Lösung auf ein Gemisch von 200 g Eis und 200 ccm Wasser. Die ausgefallenen orange-gelben Nadeln werden mit Wasser gewaschen.

Zur Verseifung des Dinitro-m-phenylendiamin-diacetats suspendiert man es in 100 ccm siedendem Methanol und gibt 25 g Ätzkali in 25 ccm Wasser hinzu. Vorübergehend löst sich alles auf, und nach geraumer Zeit scheidet sich das Dinitro-diaminobenzol ab. Man kocht noch 5 Minuten am Rückfluß und läßt unter häufigem Umrühren bis auf Zimmertemperatur abkühlen. Nach Verdünnen mit 150 ccm Wasser wird abgenutscht, mit wenig Methanol und dann mit 20%igem Methanol gewaschen, bis das Filtrat gelb aussieht. Die bei 50° getrocknete Substanz schmilzt bei 300°. Die Ausbeute beträgt 9 - 10 g = 35 - 40 % der Theorie 2,4-Dinitro-phenylendiamin-(1,3).

β.) Darstellung aus 4,6-Dichlor-1,3-dinitrobenzol

100 g 4,6-Dichlor-1,3-dinitrobenzol (nach Zincke Lit.46) werden mit 400 ccm bei Zimmertemperatur gesättigtem Ammoniakwasser im Drucktopf 8 Stunden lang auf 120 - 130° erhitzt. Nach dem Erkalten zerreibt man das orangegelbe Dinitro-diaminobenzol, wäscht mit Wasser und anschließend mit etwas Methanol und Äther. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

Die nach diesen beiden Methoden hergestellten Substanzen zeigen keine Schmelzpunktdepression.

b.) N-(ß-Aminoäthyl)-4,6-dinitro-phenylendiamin-(1,3)

5 g des nach R.Nietzky (Lit.47) gewonnenen 5-Chlor-2,4-dinitro-anilins werden in 100 ccm siedendem Methanol gelöst und zu 50 ccm Äthylendiamin

(Siedebereich 112 - 120°) gegeben, das auf 60° erwärmt ist. Die karminrote Lösung kocht man 10 Minuten lang, wobei sich die Farbe aufhellt. Beim Abkühlen kristallisiert das bisher nicht beschriebene N-(ß-Aminoäthyl)-4,6-dinitro-phenylendiamin-(1,3) in goldgelben Blättchen aus, die aus Wasser oder 33%igem methanolischen Äthylendiamin umkristallisiert werden. (Für die katalytische Reduktion wird das Rohprodukt verwendet.) Die Ausbeute beträgt 4,6 - 4,8 g = 82,5 - 86,5 % der Theorie.

Die Blättchen schmelzen bei 170,5° u.Zers. Sie sind sehr gut in Pyridin löslich, in Nitrobenzol, Aceton und Alkohol löslich, unlöslich hingegen in Kohlenwasserstoffen, Äther und Chloroform. Die Verbindung hat einen charakteristisch bitteren Geschmack.

5,119 mg Subst.: 7,485 mg CO_2, 2,110 mg H_2O

2,528 mg Subst.: 0,656 ccm N 28° 736 mm Hg

$C_8H_{11}O_4N_5$ (241,2) Ber. C 39,83 H 4,60 N 29,03

Gef. 39,88 4,61 28,50

c.) N,N'-Di-(ß-Aminoäthyl)-4,6-dinitro-phenylendiamin-(1,3)

Zu 50 ccm Äthylendiamin (Siedebereich 112 - 120°) von 50° gibt man unter mechanischem Rühren 5 g 4,6-Dichlor-1,3-dinitro-benzol, das in 50 ccm siedendem Methanol gelöst wurde. Man erhitzt kurz zum Sieden, wobei sich die gewünschte Verbindung in kleinen, orange-gelben Kristallen absetzt. Nach dem Erkalten wird die Substanz abgenutscht und bei 70° getrocknet. Sie ist aus Nitrobenzol umkristallisierbar. (Zur katalytischen Reduktion dient das Rohprodukt.) Ausbeute 5 - 5,5 g, entsprechend 85 - 90 % der Theorie.

Diese erstmalig hergestellte Verbindung schmilzt bei 194° u.Zers. Sie ist in Phenol, Dimethylanilin und Formamid sehr gut, in Wasser, Alkohol und Aceton weniger gut löslich. Sie schmeckt süß mit geringem bitteren Nachgeschmack.

5,130 mg Subst.: 8,000 mg CO_2, 2,620 mg H_2O

2,188 mg Subst.: 0,586 ccm N, 25,5° 734 mm Hg

$C_{10}H_{16}O_4N_6$ (284,1) Ber. C 42,27 H 5,67 N 29,57

Gef. 42,54 5,72 29,57

2. Katalytische Reduktion der Nitroverbindungen und Bildung der Schiffschen Basen

Die im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Nitro-amine wurden katalytisch mit Raney-Nickel in Methanol hydriert. Diese Reduktion und die Bildung der Schiffschen Basen wird nach folgendem Schema durchgeführt: 0,02 Mol Dinitro-diamino-benzol werden in 100 ccm Methanol suspendiert und mit Raney-Nickel versetzt, worauf nach halbstündigem Hydrieren bei 20 - 30 atü vom Katalysator abgesaugt und mit 150 ccm Wasser gewaschen wird. Sodann gibt man zum Filtrat die berechnete Menge Aldehyd. Nach mehrmaligem Schütteln trübt sich innerhalb weniger Minuten die Lösung, und die Schiffschen Basen flocken aus. Wenn sie Emulsionen bilden, läßt sich zwar mit Kochsalz die Koagulation sofort erzwingen, wegen des Reinheitsgrades ist es aber zweckmäßiger, die Lösungen 1 bis 2 Stunden stehen zu lassen. Schlagen sich die Schiffschen Basen an der Gefäßwand nieder, so löst man sie in der Hitze mit Pyridin und fällt sie mit Wasser wieder aus. Die Azomethine können aus Pyridin/Wasser-Gemischen umkristallisiert werden, für die Hydrierung verwendet man jedoch das mit Wasser gewaschene und bei 50° getrocknete Rohprodukt.

Da die Azomethine der Tetraminobenzole mit aliphatischen Aldehyden löslich sind, sieht man von einer Isolierung dieser Verbindungen ab. Man läßt die Lösung des Amins nach Zugabe des Aldehyds einfach 15 Minuten stehen und fügt dann Kupfer-acetat hinzu, bzw. leitet Sauerstoff ein.

3. Dehydrierung der Schiffschen Basen zu Benzbisimidazolen

Die Darstellung der aromatisch substituierten Benzbisimidazole kann durch Dehydrierung mit Selendioxyd oder molekularem Sauerstoff erreicht werden, für aliphatisch substituierte Verbindungen verwendet man ebenfalls Sauerstoff oder Kupfer-acetat. Die Autoxydation der Schiffschen Basen wird stets folgendermaßen durchgeführt: in einem 250-ccm-Dreihalskolben, der mit Gaseinleitungsrohr, KPG-Rührer und Rückflußkühler versehen ist, suspendiert man 0,01 Mol Schiffsche Base in 150 ccm siedendem Methanol und leitet unter dauernder mechanischer Rührung einen kräftigen Sauerstoffstrom ein. Etwa 10 Minuten nach der vollständigen Lösung hört man mit der Sauerstoffzufuhr auf, gibt in der Siedehitze eine verdünnte Säure zu und läßt bis auf Zimmertemperatur abkühlen, wobei sich die Benzbisimidazol-Salze abscheiden. Aus den umkristallisierten Salzen kann man dann die Basen in Freiheit setzen. Sowohl die Salze als auch die Basen fluorescieren - soweit nicht anders angegeben - bei der Anregung mit UV-Licht blau-violett.

a.) 2,2'-Diphenyl-benzbisimidazol

Aus 5 g 2,4-Dinitro-phenylendiamin-(1,3) und 4,5 g Benzaldehyd erhält man, wie angegeben, 4,8 g Dibenzyliden-tetraminobenzol, entsprechend 77 % d.Th. Die gereinigte Verbindung schmilzt bei 184° im vorerwärmten Block.

5,092 mg Subst.: 14,260 mg CO_2, 2,590 mg H_2O

2,736 mg Subst.: 0,459 ccm N 28° 728 mm Hg

$C_{20}H_{18}N_4$ (314,6)	Ber.	C 76,44	H 5,77	N 17,81
	Gef.	76,40	5,69	18,21

Die Schiffsche Base wird in siedendem Methanol gelöst, mit 12 g Kupferacetat in Wasser versetzt und 30 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Der braune Niederschlag wird mit halbkonzentrierter Salzsäure verrieben, wodurch der Schwermetall-Komplex zerlegt wird. Darauf wird mit verdünnter Säure gewaschen. Durch Tüpfeln mit Natriumsulfid überzeugt man sich, daß die kupferfreie, organische Verbindung vorliegt.

Man kristallisiert aus Salpetersäure der Dichte 1,48 um, wobei sich das Nitrat bildet. Anschließend kühlt man in einer Kochsalz-Mischung ab, wäscht die weißen Nadeln des Dinitrats mit Wasser und trocknet über Ätzkali. Ausbeute 3,7 g, entsprechend 51,3 % der Theorie.

Die Substanz zersetzt sich beim Erhitzen, der Schmelzpunkt liegt oberhalb 300°. Das 2,2'-Diphenyl-benzbisimidazol kristallisiert als Dinitrat mit 2 Mol Wasser. Die Verbindung ist nur in konzentrierter Schwefelsäure löslich.

5,190 mg Subst.: 9,695 mg CO_2, 2,140 mg H_2O

2,539 mg Subst.: 0,398 ccm N 26° 726 mm Hg

$C_{20}H_{20}O_8N_6$ (472,4)	Ber.	C 50,85	H 4,27	N 17,79
	Gef.	50,96	4,61	17,09

b.) N-(ß-Aminoäthyl)-2,2'-diphenyl-benzbisimidazol

5 g N-(ß-Aminoäthyl)-2,4-dinitro-phenylendiamin-(1,3) ergibt mit 6,5 g Benzaldehyd 7,8 g = 87 % d.Th. der entsprechenden Schiffschen Base. 4,5 g davon werden mit 1,2 g Selendioxyd in 50 ccm Methanol 45 Minuten lang am

Rückfluß gekocht, wobei die Schiffsche Base in Lösung geht. Man filtriert vom ausgeschiedenen Selen ab und fügt in der Siedehitze 20 ccm 2n Schwefelsäure zu. Beim Abkühlen kristallisiert das Sulfat aus, das zur Reinigung aus Wasser, beim ersten Mal unter Zusatz von Aktivkohle, umkristallisiert wird. Man erhält 2,9 g = 53 % d.Th. des Benzbisimidazol-sulfats. Die farblosen Nadeln sind in heißem Wasser gut löslich.

Aus der Elementaranalyse errechnet sich die Formel: 2 Mol Base · 3 Mol Schwefelsäure · 5 Mol Wasser.

5,012 mg Subst.: 8,920 mg CO_2 2,260 mg H_2O

2,757 mg Subst.: 0,319 ccm N 25° 736 mm Hg

$C_{22}H_{27}O_{8,5}N_5S_{1,5}$ (545,6) Ber. C 48,42 H 4,99 N 12,83
Gef. 48,56 5,05 12,77

Aus der heißen Salzlösung läßt sich mit verdünnter Natronlauge die freie Base in farblosen, mikrokristallinen Nadeln ausfällen, die im vorerwärmten Block bei 168° schmelzen. Sie zersetzen sich innerhalb mehrerer Tage. Die Verbindung ist in Alkohol, Pyridin, Formamid, Aceton, Anilin und heißem Nitrobenzol sehr gut, in Äther und Kohlenwasserstoffen dagegen schlecht löslich.

Für die Elementaranalyse trocknet man die kristallwasserhaltige Substanz im Ölpumpenvakuum bei 61°, zur Kristallwasserbestimmung bei 140° im Vakuum der Quecksilberdiffusionspumpe. Aus der Elementaranalyse und der Kristallwasserbestimmung errechnet sich die Formel 4 Mol Base · 5 Mol Wasser.

4,849 mg Subst.: 12,485 mg CO_2 2,480 mg H_2O

50,3 mg Subst.: 3,2 mg H_2O

$C_{22}H_{19}N_5 \cdot 1,25\ H_2O$ (375,9) Ber. C 70,28 H 5,77 H_2O 5,99
Gef. 70,24 5,72 6,35

c.) N,N'-Di-(ß-aminoäthyl)-2,2'-di-(n-propyl)-benzbisimidazol

α.) durch Dehydrierung mit Kupfer-II-acetat

6 g N,N'-Di-(ß-aminoäthyl)-2,4-dinitro-phenylendiamin-(1,3) werden hydriert und mit 3 g n-Butyraldehyd 15 Minuten stehen gelassen. Nach Zugabe einer gesättigten, wäßrigen Lösung von 16 g Kupferacetat erhitzt man 15 Minuten auf dem Wasserbad und fügt soviel halbkonzentrierte Salzsäure hinzu, daß der Niederschlag des Kupfer-I-Komplexes sich wieder löst. Die dunkelbraune Flüssigkeit wird mit Schwefelwasserstoff entkupfert. Man verkocht den Schwefelwasserstoff, behandelt mit Aktivkohle und dampft im Vakuum bis zur Kristallisation ein. Dann werden 75 ccm Methanol und 25 ccm Äther hinzugegeben. Man saugt das Hydrochlorid ab und wäscht mit Äther. Die Substanz wird in Alkohol/Wasser gelöst und mit Äther ausgefällt. 4 g = 37,5 % d.Th. schwach bräunliche Kristalle.

ß.) durch Dehydrierung mit molekularem Sauerstoff

6 g N,N'-Di-(ß-aminoäthyl)-2,4dinitro-phenylendiamin-(1,3) werden in 75 ccm Methanol hydriert und mit 3 g n-Butyraldehyd 60 Minuten stehen gelassen. Die hellgelbe Lösung wird unter Einleiten eines kräftigen Sauerstoffstromes 10 Minuten am Rückfluß gekocht. Nachdem man 5 ccm konzentrierte Salzsäure und anschließend Äther hinzugefügt hat, fällt das Hydrochlorid aus. Die weitere Reinigung wird wie oben durchgeführt. Die Ausbeute beträgt 4,2 g = 40 % der Theorie.

Die farblosen, mikrokristallinen Nadeln zersetzen sich unter Braunfärbung. Sie sind in Alkohol gut, in Wasser sehr gut löslich.

Aus der Elementaranalyse errechnet sich die Formel 1 Mol Base·4 Mol Salzsäure · 3 Mol Wasser.

5,107 mg Subst.: 7,585 mg CO_2 3,320 mg H_2O

2,476 mg Subst.: 0,347 ccm N 27° 725 mm Hg

13,086 mg Subst.: 13,970 mg AgCl

$C_{18}H_{38}O_3N_6Cl_3$ (528,4)	Ber.	C 40,91	H 7,25	N 15,90	Cl 26,84
	Gef.	40,57	7,28	15,20	26,39

Um die freie Base zu isolieren, löst man das Hydrochlorid in wenig Wasser und fügt 20%ige Kalilauge zu. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Dioxan - die ersten Male unter Zusatz von Aktivkohle - erhält man die Verbindung in schwach gelblichen, mikrokristallinen Nadeln.

Die Substanz, die im vorerwärmten Block bei 127° schmilzt, ist in Wasser, Säuren, verdünnten Laugen und Formamid gut löslich.

Zur Elementaranalyse trocknet man die Substanz im Ölpumpenvakuum bei 61°, zur Kristallwasserbestimmung bei 110°. Aus der Elementaranalyse und der Kristallwasserbestimmung errechnet sich für die kristallwasserhaltige Verbindung die Formel 1 Mol Base · 1,5 Mol Wasser.

5,298 mg Subst.: 11,735 mg CO_2 4,100 mg H_2O

42,2 mg Subst.: 3,0 mg H_2O

$C_{18}H_{28}N_6 \cdot 1{,}5\ H_2O$ (355,5)	Ber.	C 60,80	H 8,79	H_2O 7,60
	Gef.	60,54	8,68	7,11

d.) N,N'-Di-(ß-aminoäthyl)-2,2'-diphenyl-benzbisimidazol

Aus 6 g N,N'-Di-(ß-aminoäthyl)-2,4-dinitro-phenylendiamin-(1,3) und 8,5 g Benzaldehyd bilden sich 10,5 g = 88 % d.Th. der entsprechenden Schiffschen Base.

α.) durch Dehydrierung mit Selendioxyd

6 g der Schiffschen Base werden mit 1,2 g Selendioxyd in 50 ccm Methanol bis zur Lösung gekocht. Nach einer halben Stunde saugt man das ausgefallene Selen ab und gibt zu der bräunlichen Lösung 5 ccm konzentrierte Salzsäure. Das infolge mitgerissenen Selens schwach rötlich aussehende Hydrochlorid erhält man nach dem Umkristallisieren aus Wasser in Gegenwart von Aktivkohle in farblosen Nadeln. Die Ausbeute an Hydrochlorid beträgt 3,8 g = 67,5 % der Theorie.

ß.) durch Dehydrierung mit molekularem Sauerstoff

Die Reaktion wird nach der Vorschrift auf S.21 durchgeführt. 6 g der oben dargestellten Schiffschen Base ergeben bei einer Reaktionszeit von ungefähr 30 Minuten mit 5 ccm konzentrierter Salzsäure 4,1 g = 69 % d.Th. an Hydrochlorid. Die farblosen Nadeln sind in Wasser und Säuren sehr gut löslich.

Aus der Elementaranalyse errechnet sich die Formel 1 Mol Base · 4 Mol Salzsäure · 1 Mol Wasser.

4,718 mg Subst.: 8,915 mg CO_2 2,480 mg H_2O

2,546 mg Subst.: 0,347 ccm N 27,5° 729 mm Hg

$C_{24}H_{30}ON_6Cl_4$ (560,4)	Ber.	C 51,43	H 5,40	N 15,00
	Gef.	51,55	5,88	14,84

Aus der heißen, wäßrigen Lösung des Hydrochlorids fällt die freie Base mit Natronlauge in farblosen Nadeln aus, die im vorerwärmten Block bei 122° schmelzen und sich innerhalb weniger Tage zersetzen. Die Kristalle sind in Alkohol, Aceton, Pyridin, Formamid, Anilin, heißem Nitrobenzol und heißem Dioxan sehr gut löslich.

Zur Elementaranalyse trocknet man die Substanz bei 61° im Ölpumpenvakuum, zur Kristallwasserbestimmung bei 80° im Vakuum der Quecksilberdiffusi-

onspumpe. Aus der Elementaranalyse und der Kristallwasserbestimmung errechnet sich für die kristallwasserhaltige Verbindung die Formel 1 Mol Base · 2 Mol Wasser.

4,594 mg Subst.: 11,230 mg CO_2 2,760 mg H_2O

37,7 mg Subst.: 3,3 mg H_2O

$C_{24}H_{24}N_6 \cdot 2\ H_2O$ (432,5) Ber. C 66,65 H 6,53 H_2O 8,33
Gef. 66,69 6,72 8,75

e.) N,N'-Di-(ß-aminoäthyl)-2,2'-ditolyl-benzbisimidazol

Aus 6 g N,N'-Di-(ß-aminoäthyl)-2,4-dinitro-phenylendiamin-(1,3) und 9,6 g Toluylaldehyd erhält man 9 g = 75 % d.Th. der entsprechenden Schiffschen Base.

α.) durch Dehydrierung mit Selendioxyd

6,5 g der Schiffschen Base werden mit 1,2 g Selendioxyd in 50 ccm Methanol 45 Minuten lang gekocht. Zu der vom Selen filtrierten Lösung setzt man 20 ccm 2n Schwefelsäure zu. Die ausgefallenen, schwach gelblichen Prismen werden in Gegenwart von Aktivkohle aus verdünnter Schwefelsäure umkristallisiert. Die Ausbeute an Sulfat beträgt 27 % d.Th. = 2,0 g.

ß.) durch Dehydrierung mit Sauerstoff

6,5 g der Schiffschen Base werden, wie auf S.21 angegeben, autoxydiert. Nach etwa 30 Minuten fällt man das Benzbisimidazol-sulfat aus, das nach Behandlung mit Aktivkohle gelbe Nadeln bildet. Die Ausbeute beträgt 32,5 % der Theorie = 2,4 g

Die Verbindung ist in heißem Wasser und heißen Säuren gut löslich.

Auf Grund der Elementaranalyse errechnet sich die Formel 1 Mol Base · 3 Mol Schwefelsäure · 1 Mol Wasser.

4,884 mg Subst.: 7,570 mg CO_2 2,260 mg H_2O

2,558 mg Subst.: 0,259 ccm N 28° 722 mm Hg

$C_{26}H_{36}O_{13}N_6S_3$ (736,8) Ber. C 42,38 H 4,94 N 11,43
Gef. 42,28 5,18 10,93

Um die freie Base zu erhalten, löst man das Salz in heißem Wasser und fügt 2n Natronlauge zu. Die farblosen Nadeln werden aus Alkohol/Wasser umkristallisiert. Die bei 161° im vorerwärmten Block schmelzende Substanz färbt sich innerhalb weniger Tage schwach bräunlich. Sie ist in Alkohol, Pyridin, Formamid, Anilin und heißem Nitrobenzol gut, in Aceton dagegen schlecht löslich.

Zur Elementaranalyse trocknet man die Substanz bei 61° im Ölpumpenvakuum, zur Kristallwasserbestimmung bei 175° im Vakuum der Quecksilberdiffusionspumpe. Aus der Elementaranalyse und der Kristallwasserbestimmung errechnet sich die Formel 4 Mol Base . 1 Mol Wasser.

4,942 mg Subst.: 13,185 mg CO_2 2,980 mg H_2O

112,0 mg Subst.: 0,8 mg H_2O

$C_{26}H_{28}N_6 \cdot 0{,}25\ H_2O$ (438,0) Ber. C 72,72 H 6,69 H_2O 1,02
Gef. 72,80 6,75 0,72

f.) N,N'-Di-(ß-aminoäthyl)-2,2'-dianisyl-benzbisimidazol

6 g N,N'-Di-(ß-aminoäthyl)-2,4-dinitro-phenylendiamin-(1,3) ergeben nach der katalytischen Hydrierung mit 10,9 g Anisaldehyd 11 g = 79 % d.Th. der entsprechenden Schiffschen Base.

α.) durch Dehydrierung mit Selendioxyd

7 g der Schiffschen Base werden mit 1,2 g Selendioxyd in 50 ccm Methanol 1 Stunde lang am Rückfluß gekocht. Aus der vom ausgeschiedenen Selen filtrierten Lösung fällt man mit 20 ccm 2n Salpetersäure das Nitrat aus, das aus Methanol/Wasser in Gegenwart von Aktivkohle umkristallisiert wird. Man erhält schwach zitronengelbe Nadeln in einer Ausbeute von 56 % d.Th. = 4 g.

ß.) durch Dehydrierung mit molekularem Sauerstoff

Man bringt 7 g der Schiffschen Base, wie auf S.21 beschrieben, mit Sauerstoff zur Reaktion. Nach 3 Stunden filtriert man vom nicht umgesetzten Azomethin ab und fügt zum Filtrat 20 ccm 2n Salpetersäure zu. Die schwach gelblichen Kristalle werden aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 3,8 g = 53 % d.Th. Die Substanz ist in Wasser und Säuren in der Hitze gut löslich.

Aus der Elementaranalyse errechnet sich die Formel des Nitrats zu 1 Mol Base · 3 Mol Salpetersäure · 4 Mol Wasser.

5,142 mg Subst.: 8,155 mg CO_2 2,280 mg H_2O

2,532 mg Subst.: 0,401 ccm N 25° 736 mm Hg

$C_{26}H_{39}O_{15}N_9$ (717,6)	Ber.	C 43,52	H 5,47	N 17,57
	Gef.	43,27	4,96	17,47

Die freie Base wird aus der wäßrigen Lösung des Nitrats mit 2n Natronlauge gefällt und aus Wasser umkristallisiert. Die schwach gelblichen Nadeln, die im vorerwärmten Block bei 226° schmelzen, zersetzen sich innerhalb mehrerer Tage. Außer in heißem Nitrobenzol und Anilin sind sie auch in Alkohol, Pyridin und Aceton löslich.

Zur Kristallwasserbestimmung trocknet man die Substanz im Vakuum der Quecksilberdiffusionspumpe bei 175°, zur Elementaranalyse im Ölpumpenvakuum bei 61°. Aus der Elementaranalyse und der Kristallwasserbestimmung errechnet sich die Formel 2 Mol Base · 1 Mol Wasser.

4,877 mg Subst.: 12,055 mg CO_2 2,700 mg H_2O

54,5 mg Subst.: 0,8 mg H_2O

$C_{26}H_{28}O_2N_6 \cdot 0,5\ H_2O$ (465,5)	Ber.	C 67,08	H 6,28	H_2O 1,94
	Gef.	67,44	6,20	1,36

g.) N,N'-Di-(ß-aminoäthyl)-2,2'-dicinnamyl-benzbisimidazol

6 g N,N'-Di-(ß-aminoäthyl)-2,4-dinitro-phenylendiamin-(1,3) ergeben nach der katalytischen Hydrierung mit 10,5 g Zimtaldehyd 11 g = 78 % d.Th. der entsprechenden Schiffschen Base.

Die Dehydrierung ist nur mit Selendioxyd durchführbar, da bei der Autoxydation der Schiffschen Base weder das Salz, noch die freie Base kristallin zu erhalten sind. Auch mit Selendioxyd ist nur das Salz erhältlich, da das freie Benzbisimidazol sich sehr schnell zersetzt.

7 g des Azomethins werden mit 1,2 g Selendioxyd 45 Minuten in 50 ccm Methanol gekocht. Mit 2 ccm 2n Salpetersäure fällt das Nitrat als eigelber, amorpher Niederschlag aus, der nach häufigem Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser orange-gelbe Blättchen bildet. Die Ausbeute an kristalliner Verbindung beträgt 42 % d.Th. = 2,7 g. Die Blättchen sind in heißem Wasser und konzentrierter Schwefelsäure löslich.

Aus der Elementaranalyse ergibt sich die Formel 2 Mol Base · 5 Mol Salpetersäure · 3 Mol Wasser.

4,750 mg Subst.: 9,255 mg CO_2 2,080 mg H_2O

2,662 mg Subst.: 0,443 ccm N 25,5° 736 mm Hg

$C_{28}H_{33,5}O_9N_{8,5}$ (633,1) Ber. C 53,10 H 5,33 N 18,80
Gef. 53,16 4,90 18,32

h.) N,N'-Di-(ß-aminoäthyl)-2,2'-difuryl-benzbisimidazol

6 g N,N'-Di-(ß-aminoäthyl)-2,4-dinitro-phenylendiamin-(1,3) ergeben nach der katalytischen Hydrierung mit 8 g Furfurol 9 g = 82 % d.Th. der entsprechenden Schiffschen Base.

5,3 g der Schiffschen Base werden in 100 ccm siedendem Methanol mit 8 g Kupferacetat, gelöst in 250 ccm 50%igem Methanol, versetzt. Nachdem man 10 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt hat, gibt man soviel halbkonzentrierte Salzsäure zu, daß der ausgefallene Niederschlag sich löst. Aus der dunkelbraunen Flüssigkeit werden die Kupferionen mit Schwefelwasserstoff gefällt. Das Lösungsmittel wird bis zur beginnenden Kristallisation durch Vakuumdestillation entfernt. Auf Zusatz von Alkohol und Äther fällt das Hydrochlorid als brauner Niederschlag aus, der solange mit Alkohol gewaschen wird, bis die Waschflüssigkeit farblos aussieht. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser mit Aktivkohle erhält man farblose Kristalle in einer Ausbeute von 3,2 g = 29 %. Das Hydrochlorid ist in Säure und Wasser sehr gut löslich. Die Lösungen fluorescieren schon bei Tageslicht intensiv blau-violett. Die Nadeln zersetzen sich bei längerem Stehen.

Aus der Elementaranalyse ergibt sich für das Hydrochlorid die Formel 1 Mol Base · 4 Mol Salzsäure · 2 Mol Wasser.

5,167 mg Subst.: 8,165 mg CO_2 2,350 mg H_2O

2,620 mg Subst.: 0,358 ccm N 28° 722 mm Hg

$C_{20}H_{28}O_4N_6Cl_4$ (558,3) Ber. C 43,02 H 5,06 N 15,05
Gef. 43,12 5,09 14,71

Aus der wäßrigen Lösung fällt mit 2n Natronlauge die freie Base aus, die aus Wasser umkristallisiert wird. Die bei 254° u.Zers. im vorerwärmten Block schmelzenden Nadeln, die in Formamid löslich sind, sind an der Luft wenig beständig und zersetzen sich innerhalb weniger Tage.

Aus der Elementaranalyse errechnet sich die Formel 2 Mol Base · 1 Mol Wasser.

4,761 mg Subst.: 10,840 mg CO_2 2,360 mg H_2O

$C_{20}H_{21}O_{2,5}N_6$ (385,4) Ber. C 62,32 H 5,45
Gef. 62,12 5,55

B.) Synthese von Hypoxanthinen

1. Darstellung des 1-Methyl-4-amino-imidazol-5-carbonsäureamids und Bildung der Schiffschen Basen

Zur Darstellung des 1-Methyl-4-amino-imidazol-5-carbonsäureamids geht man vom Oxalsäurediäthylester aus, der sich in über 90%iger Ausbeute in das Dimethylamid überführen läßt. Obwohl die Umsetzung dieser Verbindung mit Phosphorpentachlorid zum 1-Methyl-5-chlor-imidazol nach Wallach (Lit.48) recht unbefriedigende Ergebnisse liefert, konnte im Verlauf der vorliegenden Arbeit das Verfahren so verbessert werden, daß der Heterocyclus jetzt schnell und in guter Ausbeute darstellbar ist. Die Nitrierung des Chlorimidazols, Ersatz des Chlors durch die Nitrilgruppe und anschließende Versei-

fung wurden entsprechend den Angaben von Sarasin und Wegman (Lit.30) durchgeführt. Es empfiehlt sich jedoch, die Bildung des Chlorimidazol-nitrats nicht mit verdünnter, sondern mit Salpetersäure der Dichte 1,5 unter sorgfältiger Kühlung (Eis-Kochsalz-Mischung) vorzunehmen, da man sich dadurch das Eindampfen der Nitrat-Lösung erspart.

Die katalytische Reduktion der Nitro- zur Aminoverbindung erfolgt sehr glatt mit Raney-Nickel in Methanol: 10 g 1-Methyl-4-nitro-imidazol-5-carbonsäureamid werden in 100 ccm Methanol suspendiert, mit Raney-Nickel versetzt und unter einem Anfangsdruck von circa 30 - 50 atü bei Zimmertemperatur hydriert. Nach etwa 5 Minuten wird vom Katalysator abgesaugt, der mit Wasser gewaschen wird, um ausgefallenes Amin zu lösen. Dann wird die wäßrig-alkoholische Lösung des Amins mit dem Aldehyd zur Schiffschen Base umgesetzt. Die Ausbeuten an Azomethin belaufen sich auf 70 - 80 % bezogen auf die Nitroverbindung.

a.) Oxalsäure-N,N'-dimethylamid

Zu 300 ccm eisgekühltem, 40%igem Methylamin gibt man unter Umschütteln tropfenweise 250 g Oxalsäure-diäthylester, wobei sich die farblosen Nadeln des Dimethylamids unter merklicher Erwärmung abscheiden. Nach beendeter Reaktion fügt man nochmals 50 ccm Methylaminlösung hinzu, läßt im Eisschrank auf 0° abkühlen und saugt scharf ab. Aus dem Filtrat gewinnt man durch Einengen einen zweiten, kleineren Anteil Amid. Der mit Wasser gewaschene Niederschlag wird nach fünfstündigem Trocknen bei 60° - bei höherer Temperatur tritt merkliche Sublimation ein - im Vakuumexsiccator scharf über Phosphorpentoxyd getrocknet. Die Ausbeute beträgt 180 - 183 g = 90 - 92 % d.Th.

b.) 1-Methyl-5-chlor-imidazol

In einem Dreihalskolben, der mit KPG-Rührer und Chlorcalciumrohr versehen ist, vermischt man 100 g fein zerriebenes Oxalsäure-dimethylamid mit 100 g Phosphorpentachlorid, wobei sich unter Erwärmung und Gelbfärbung Salzsäure entwickelt. Nach 30 Minuten ist die Reaktion so stark abgeklungen, daß man erneut 50 g Phosphorpentachlorid hinzufügen muß. Das zusammengesinterte Reaktionsgemisch wird nun bis zur Lösung mechanisch gerührt. Nach weiterem Eintragen von 225 g Phosphorpentachlorid im Verlauf einer Stunde wird die Gasentwicklung durch Erwärmen auf etwa 80° beendet. Aus der rotbraunen Flüssigkeit zieht man durch Vakuumdestillation überschüssiges Phosphoroxychlorid weitgehen ab. Unter Eiskühlung verdünnt man den Rückstand mit Wasser auf das 5- bis 8-fache und macht mit konzentrierter Natronlauge alkalisch. Dabei scheidet sich das Imidazol als Öl ab. Die ausgeätherte Verbindung wird mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und nach Abdampfen des Äthers der Vakuumdestillation unterworfen. Die charakteristisch riechende, wasserklare Flüssigkeit siedet bei 52 mm Hg bei 119° und bei 15 mm Hg bei 90°. Die Ausbeute beträgt 50 - 55 % d.Th.

2. Dehydrierung der Schiffschen Basen zu 2-substituierten 7-Methyl-hypoxanthinen

Zur Überführung der Schiffschen Basen in die Purine gibt man zu 100 ccm Methanol etwa 2 g Natrium und 1 g der umzusetzenden Schiffschen Base. Die auf 0° abgekühlte Suspension wird sodann mit etwas mehr als der berechneten Menge Jod versetzt und unter Umschütteln erwärmt, wobei die Azomethine dehydriert werden und sich als Natriumsalze der Hypoxanthine lösen. Um überschüssiges Jod, das in Jodat und Jodid disproportioniert ist und beim Ansäuern wieder Jod bildet, zu zerstören, fügt man etwas Natriumsulfit hinzu und säuert mit Eisessig an. Um die Fällung zu vervollständigen, gibt man noch Wasser hinzu. Nach einmaligem Umkristallisieren sind die Purine, die ausnahmslos erstmalig dargestellt worden sind, analysenrein. Die farblosen, in Alkalien löslichen Nadeln, die oberhalb 330° u.Zers. schmelzen, fluores-

cieren, soweit nicht anders angegeben, bei der Anregung mit UV-Licht blau.

Von den in Tab.2, S.13 angeführten Verbindungen wird nur die Synthese des 2-(m-Nitrophenyl)-7-methyl-hypoxanthins nicht beschrieben, da die ohnehin sehr mäßige Ausbeute nur durch einen enorm großen Überschuß an Jod (20g!) erzwungen werden konnte. Dieser Darstellung kommt deshalb keine praktische Bedeutung zu.

a.) 2-Phenyl-6-oxy-7-methyl-purin

10 g 1-Methyl-4-nitro-imidazol-5-carbonsäureamid werden katalytisch hydriert und mit 6,5 g Benzaldehyd versetzt, worauf aus der wäßrig-alkoholischen Lösung innerhalb weniger Minuten 11 g = 82 % d.Th. der entsprechenden Schiffschen Base auskristallisieren. Die bei 207° schmelzende Verbindung ist in Chloroform, heißem Äthanol, Pyridin und Nitrobenzol sehr gut, in Benzol und Äther schwer löslich.

1 g der Schiffschen Base wird mit 1,2 g Jod, wie oben beschrieben, dehydriert und nach dem Fällen aus der alkalischen Lösung mit Eisessig/Wasser aus Pyridin/Wasser oder Eisessig/Wasser umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 0,93 g, entsprechend 94 % der Theorie.

Die bei 330 - 332° schmelzenden Nadeln sind in heißem Pyridin, Nitrobenzol, Formamid und verdünnten Alkalien sehr gut und in Alkohol weniger gut löslich. Gibt man zu der heißen, alkoholischen Lösung des Hypoxanthins Silbernitrat, so scheidet sich ein in Ammoniak und verdünnter Essigsäure lösliches Silbersalz ab. Aus der heißen, methanolischen Lösung des Purins fällt mit wäßriger Pikrinsäure ein Pikrat in gelben Nadeln, das, aus 50%-igem Äthanol umkristallisiert, bei 261° im vorerwärmten Block u.Zers. schmilzt.

5,256 mg Subst.: 12,235 mg CO_2 2,150 mg H_2O

2,586 mg Subst.: 0,596 ccm N 28° 726 mm Hg

$C_{12}H_{10}ON_4$ (226,3) Ber. C 63,70 H 4,46 N 24,77
Gef. 63,52 4,58 24,96

b.) 2-Tolyl-6-oxy-7-methyl-purin

Aus 7 g 1-Methyl-4-nitro-imidazol-carbonsäureamid erhält man nach der katalytischen Hydrierung und Zugabe von 5 g Toluylaldehyd 9 g = 90 % d.Th. der entsprechenden Schiffschen Base. Die bei 198 - 200° schmelzenden Kristalle lösen sich in Chloroform, Pyridin und siedendem Alkohol gut, in heißem Aceton und Benzol weniger und sind in Äther und Petroläther schwer löslich.

1 g der Schiffschen Base wird mit 1,2 g Jod, wie auf S.27 beschrieben, dehydriert, worauf das 2-Tolyl-6-oxy-7-methyl-purin aus Eisessig/Wasser umkristallisiert wird. Die Ausbeute beträgt 0,81 g, entsprechend 82 % d.Th.

Die aus Eisessig/Wasser umkristallisierten, farblosen Nadeln zersetzen sich oberhalb 340° und sind in heißem Pyridin, Nitrobenzol und Eisessig löslich. Während die feste Verbindung bei der Anregung mit UV-Licht blau fluoresciert, beobachtet man in Eisessig grüne Fluorescenc. Das in Alkohol gebildete Silbersalz löst sich in Ammoniak und verdünnter Essigsäure. Aus heißem Methanol fällt mit wäßriger Pikrinsäure ein schwerlösliches Pikrat aus, das bei 268° im vorerwärmten Block u.Zers. schmilzt.

4,852 mg Subst.: 11,565 mg CO_2 2,230 mg H_2O

2,484 mg Subst.: 0,523 ccm N 25,5° 742 mm Hg

$C_{13}H_{12}ON_4$ (240,3) Ber. C 64,98 H 5,04 N 23,32
Gef. 65,02 5,14 23,49

c.) 2-Anisyl-6-oxy-7-methyl-purin

10 g 1-Methyl-4-nitro-imidazol-5-carbonsäureamid ergeben nach der katalytischen Hydrierung mit 8 g Anisaldehyd 11 g der entsprechenden Schiffschen Base = 72 % der Theorie. Die nach dem Umkristallisieren aus Xylol bei 221 - 222° schmelzende Verbindung ist in heißem Pyridin, Nitrobenzol, Xylol und Chloroform löslich.

1 g der Schiffschen Base wird mit 1,1 g Jod dehydriert, worauf das 2-Anisyl-7-methyl-hypoxanthin aus Eisessig/Wasser umkristallisiert wird. Ausbeute 0,67 g = 67,5 % der Theorie.

Die bei 332 - 333° im vorerwärmten Block schmelzenden, farblosen Nadeln sind in heißem Eisessig löslich. Das Pikrat schmilzt im voerwärmten Block bei 280 - 281° u.Zers.

4,991 mg Subst.: 11,150 mg CO_2 2,140 mg H_2O

2,548 mg Subst.: 0,519 ccm N 26° 732 mm Hg

$C_{13}H_{12}O_2N_4$ (256,3)	Ber.	C 60,93	H 4,72	N 22,38
	Gef.	61,04	4,81	22,45

d.) 2-Furyl-6-oxy-7-methyl-purin

Aus 5 g 1-Methyl-4-nitro-imidazol-5-carbonsäureamid erhält man nach der katalytischen Hydrierung mit 3 g Furfurol 5 g = 78 % d.Th. der entsprechenden Furylidenverbindung, die bei 193 - 194° u.Zers. schmilzt. Die schwach gelben Kristalle sind in Chloroform, Pyridin, heißem Nitrobenzol und Benzol sehr gut löslich.

1 g der Schiffschen Base wird nach der Dehydrierung mit 1,3 g Jod aus Eisessig/Wasser umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 0,77 g = 78 % d.Th.

Das 2-Furyl-7-methyl-hypoxanthin, das im vorerwärmten Block bei 332 - 335° u.Zers. schmilzt, löst sich in heißem Alkohol, Pyridin, Nitrobenzol und Eisessig. Das in langen, gelben Nadeln kristallisierende Pikrat schmilzt im vorerwärmten Block bei 261 - 263° u.Zers. Das Furyl-purin bildet ein schwerlösliches Silbersalz.

4,991 mg Subst.: 9,650 mg CO_2 1,670 mg H_2O

2,496 mg Subst.: 0,615 ccm N 26° 722 mm Hg

$C_{10}H_8O_2N_4$ (216,2)	Ber.	C 55,55	H 4,28	N 25,92
	Gef.	55,72	3,96	26,73

e.) 2-Cinnamyl-6-oxy-7-methyl-purin

10 g 1-Methyl-4-nitro-imidazol-5-carbonsäureamid ergeben nach der katalytischen Hydrierung mit 8 g Zimtaldehyd 11 g = 74 % d.Th. der entsprechenden Schiffschen Base. Die eigelben Kristalle schmelzen bei 231 - 232° im vorerwärmten Block und sind in heißem Chloroform, Pyridin, Nitrobenzol und Xylol löslich.

1 g der Schiffschen Base wird mit 1,2 g Jod zum 2-Cinnamyl-7-methyl-hypoxanthin umgesetzt, das aus Pyridin/Wasser umkristallisiert wird. Ausbeute 0,85 g = 86 % d.Th.

Die seidig glänzenden Kristalle, die im vorerwärmten Block bei 336 - 339° u.Zers. schmelzen, sind außer in verdünnten Alkalien in heißem Nitrobenzol und heißem Pyridin löslich. Das mikrokristalline, hellgelbe Pikrat schmilzt im vorerwärmten Block bei 290 - 293° u.Zers.

5,148 mg Subst.: 12,560 mg CO_2 2,220 mg H_2O

2,586 mg Subst.: 0,525 ccm N 27° 721 mm Hg

$C_{14}H_{12}ON_4$ (252,3) Ber. C 66,65 H 4,80 N 22,21
Gef. 66,55 4,83 21,91

f.) 2-(p-Chlorphenyl)-6-oxy-7-methyl-purin

Aus 5 g 1-Methyl-4-nitro-imidazol-5-carbonsäureamid erhält man nach der katalytischen Hydrierung mit 4,3 g p-Chlorbenzaldehyd 7 g der entsprechenden Schiffschen Base = 91 % d.Th. Die hellgelbe Substanz, die bei 224 - 225° schmilzt, ist in heißem Pyridin, Nitrobenzol, Xylol und Dioxan löslich.

1 g der Schiffschen Base wird mit 1,2 g Jod zum 2-(p-Chlorphenyl)-7-methyl-hypoxanthin umgesetzt und aus Eisessig/Wasser umkristallisiert. Ausbeute 0,9 g = 91 % d.Th.

Die farblosen Nadeln, die bis 350° noch nicht geschmolzen sind, sind in heißem Pyridin, Nitrobenzol und Eisessig löslich. Bei der Anregung mit UV-Licht ist keine Fluoreszenz zu beobachten.

4,686 mg Subst.: 9,525 mg CO_2 1,550 mg H_2O

3,122 mg Subst.: 0,618 ccm N 26° 735 mm Hg

$C_{12}H_9ON_4Cl$ (260,7) Ber. C 55,29 H 3,48 N 21,50
Gef. 55,45 3,70 21,57

g.) 6-Oxy-7-methyl-purin-2-carbonsäure

4 g 2-Cinnamyl-6-oxy-7-methyl-purin werden in 100 ccm 2%iger Natronlauge gelöst und mit 7 g Kaliumpermanganat in 150 ccm Wasser bei 0° tropfenweise versetzt. Diese Operation wird unter dauerndem mechanischen Rühren durchgeführt und erfordert etwa 2 Stunden. Sodann erhitzt man zum Sieden, filtriert vom ausgeschiedenen Braunstein ab und zerstört überschüssiges Permanganat mit Ameisensäure. Unter Zusatz von Aktivkohle engt man die Lösung auf 100 - 50 ccm ein, filtriert von der Aktivkohle ab und fügt zur Lösung langsam Eisessig hinzu, bis sich das Purincarbonsäure- und Benzoesäuregemisch abscheidet. Nach dem Trocknen im Vakuumexsiccator wird die Benzoesäure mit Äther entzogen, die Purincarbonsäure in Bikarbonat gelöst und mit Eisessig wieder ausgefällt. Die Ausbeute an 6-Oxy-7-methyl-purin-2-carbonsäure beträgt 2,1 g = 61 % d.Th.

Die farblosen Kristalle, die bei ungefähr 310° zu sintern beginnen und sodann unscharf gegen 335 - 340° u.Zers. schmelzen, sind in Alkalien, Soda und Bikarbonat löslich.

Zur Elementaranalyse wurde die Substanz im Ölpumpenvakuum bei der Temperatur siedenden Chloroforms getrocknet. Die Säure kristallisiert unter diesen Bedingungen mit 1,5 Mol Wasser. Eine Kristallwasserbestimmung konnte wegen Sublimation der Substanz nicht durchgeführt werden.

4,679 mg Subst.: 6,555 mg CO_2 1,790 mg H_2O
2,356 mg Subst.: 0,535 ccm $N^{26,5°}$ 738 mm Hg

$C_7H_6O_3N_4 \cdot 1,5\ H_2O$ (221,2) Ber. C 38,01 H 4,10 N 25,33
Gef. 38,22 4,28 25,13

C.) Synthese von Chinazolonen

1. Kondensation des Anthranilamids mit Aldehyden

Für die Synthese der Chinazolone benötigt man Anthranilamid, das aus dem Isatosäureanhydrid durch Umsetzen mit Ammoniak gewonnen wird (Lit.49).

Die Kondensation des Anthranilamids mit Aldehyden wird so durchgeführt, daß man das Anthranilamid in möglichst wenig heißem Methanol löst und die berechnete Menge Aldehyd zugibt, worauf sich die Schiffschen Basen innerhalb weniger Minuten abscheiden. Man gibt das Gemisch in eine Petrischale, läßt das Methanol verdampfen und wäscht den Rückstand, der unmittelbar zur Dehydrierung verwendet wird, mit Äther. Die Ausbeuten sind ausgezeichnet. Wenn man größere Mengen umsetzen will, kann man die Kondensation auch in Xylol vornehmen und das dabei entstehende Wasser azeotrop abdestillieren. Beim Abkühlen kristallisieren die Azomethine aus. Auf diese Methode ist man dann angewiesen, wenn, wie bei der Cinnamyl-Verbindung, die Schiffschen Basen aus Methanol nur als Harze ausfallen.

Wie schon auf S.10 und folgenden ausgeführt wurde, kondensiert das Anthranilamid mit Aldehyden primär zu Schiffschen Basen, die sich teils schon beim Umkristallisieren, teils erst nach Zusatz von Alkalien umlagern. Da sich die Isomeren bei der Dehydrierung meistens gleichartig verhalten, braucht man bei der Synthese der Chinazolone keine Rücksicht darauf zu nehmen, welche Verbindung jeweils vorliegt. Eine Ausnahme macht nur das Blei-IV-acetat, das die cyclischen Dihydropyrimidone dehydriert, die isomeren Schiffschen Basen aber zerstört. Da durch Umlagerung die Dihydrochinazolone sehr leicht zugänglich sind, sei auf ihre Darstellung und Eigenschaften kurz eingegangen.

Zur Isomerisierung löst man die Schiffschen Basen in siedendem Methanol, fügt etwa 20 ccm 2n Natronlauge hinzu und kocht 5 - 10 Minuten lang. Nach Zusatz von Wasser läßt man abkühlen. An der plötzlich eintretenden Fluoreszenz kann man die erfolgte Isomerisierung erkennen. Als Beleg, daß tatsächlich Isomere vorliegen, seien die CH-Bestimmungen des p-Chlorbenzyliden-Anthranilamids und des 1,2-Dihydro-2-(p-chlorphenyl)-chinazolons angeführt.

p-Chlorbenzyliden-anthranilamid

4,853 mg Subst.: 11,540 mg CO_2 1,810 mg H_2O

$C_{14}H_{11}ON_2Cl$ (258,7) Ber. C 64,99 H 4,29
Gef. 64,88 4,17

1,2-Dihydro-2-(p-chlorphenyl)-chinazolon

4,646 mg Subst.: 11,075 mg CO_2 1,800 mg H_2O

$C_{14}H_{11}ON_2Cl$ (258,7) Ber. C 64,99 H 4,29
Gef. 65,03 4,34

Die Dihydro-chinazolone stellen farblose, perlmutterartig glänzende Blättchen dar, die ausnahmslos höher schmelzen - meistens um 30 - 50° - als die entsprechenden Schiffschen Basen. Die Dihydro-chinazolone, die in organischen Lösungsmitteln gut löslich, im Gegensatz zu den Chinazolonen in Alkalien aber unlöslich sind, fluoreszieren bedeutend intensiver als die Schiffschen Basen. Die Dihydro-Verbindungen sind gegen Säuren weitgehend beständig.

Der exakteste Nachweis der Isomeren ist durch katalytische Hydrierung möglich. Während die Schiffschen Basen bei Zimmertemperatur innerhalb weniger Sekunden in die entsprechenden sekundären Amine übergeführt werden, ist unter den gleichen Reaktionsbedingungen bei den Dihydrochinazolonen keine Wasserstoffaufnahme zu beobachten. Als Beispiel sei die Hydrierung des Benzyliden-anthranilamids und der isomeren Dihydro-Verbindung angeführt.

4 g Benzyliden-anthranilamid in 150 ccm Methanol werden mit Raney-Nikkel versetzt und bei 20° im Autoklaven unter einem Druck von 40 atü hydriert. Innerhalb weniger Sekunden ist die Reaktion beendet. Nachdem man das

Amin durch Kochen gelöst hat, saugt man vom Katalysator ab und engt ein, bis sich das Amin in Nadeln abscheidet. Man wäscht die farblosen Kristalle des (o-Carboxamido)-benzylamins mit wenig eiskaltem, 50%igem Methanol. Die Ausbeute beträgt 3 g = 74 % d.Th. Die farblosen, bei 165 - 167° schmelzenden Nadeln sind in Pyridin, Eisessig, heißem Alkohol, Xylol, Dioxan und Nitrobenzol sehr gut löslich.

5,202 mg Subst.: 14,170 mg CO_2 2,890 mg H_2O

2,560 mg Subst.: 0,290 ccm N 27° 733 mm Hg

$C_{14}H_{14}ON_2$ (226,3) Ber. C 74,31 H 6,24 N 12,38
Gef. 74,33 6,22 12,42

Die Dihydroverbindung wird unter obigen Bedingungen nicht hydriert.

2. Dehydrierung der Schiffschen Basen zu Chinazolonen

Als Dehydrierungsmittel für die Schiffschen Basen, bzw. Dihydrochinazolone wird alkalisches Hypobromit und für die Alkylidenverbindungen alkalisches Permanganat verwendet.

Die Synthese der Chinazolone mit Hypobromit wird folgendermaßen durchgeführt: in 100 ccm 2n Natronlauge löst man unter Eiskühlung etwas mehr als die berechnete Menge Brom und fügt sodann die fein zerriebene Schiffsche Base zu, außerdem noch etwas Netzmittel zur möglichst guten Verteilung der organischen Verbindung in der wäßrigen Phase. Darauf wird unter mechanischer Rührung solange im Wasserbad auf 60° erwärmt, bis Lösung eingetreten ist. Man filtriert sodann geringe Zersetzungsprodukte ab, gibt zum Filtrat etwas Natriumsulfit und säuert mit Eisessig an, worauf die Chinazolone ausfallen.

In Gegenwart substitutionserleichternder Alkyl- oder Alkoxy-Gruppen wird die Suspension nicht erwärmt, sondern über Nacht geschüttelt, um eine Bromierung zu vermeiden. Nicht umgesetztes Ausgangsmaterial wird abfiltriert und ist nach dem Umkristallisieren für einen neuen Ansatz brauchbar.

Die Schmelzpunkte der in den folgenden Abschnitten beschriebenen Schiffschen Basen lassen sich oft nicht exakt angeben, da zum Teil schon beim Erwärmen eine Umlagerung stattfindet. Es werden deshalb in der Regel nur die Schmelzpunkte der Dihydro-chinazolone angeführt.

Alle Chinazolone, bei denen die Elementaranalyse angegeben ist, wurden erstmalig hergestellt.

a.) 2-Isopropyl-chinazolen

3,8 g frisch destillierter Isobutyraldehyd werden zu 6,8 g sehr reinem, in 15 ccm Methanol suspendierten Anthranilamid gegeben. Unter starker Erwärmung löst sich das Amid und innerhalb weniger Sekunden fällt das Isobutyliden-anthranilamid aus. Nachdem das Methanol verdampft ist, wäscht man den Rückstand mehrmals mit Äther. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 9 g = 95 % d.Th. Die farblosen Blättchen des 1,2-Dihydro-2-isopropyl-chinazolons schmelzen bei 170°. Sie sind in Aceton, Chloroform, Eisessig, Essigester, Pyridin und heißem Alkohol, Xylol und Nitrobenzol gut löslich.

Zu einer Suspension von 2 g der Schiffschen Base in 150 ccm 2n Natronlauge tropft man unter ständigem mechanischen Rühren 1,2 g Kaliumpermanganat in 50 ccm Wasser. Unter Erwärmung auf ungefähr 80° wird das Permanganat in dem Maße zugegeben, wie die violette Farbe verschwindet. Nach 4 - 6 Stunden ist die Reaktion beendet. Sodann wird kurz zum Sieden erhitzt, vom Braunstein abfiltriert, zum Filtrat etwas Sulfit gegeben und mit Eisessig angesäuert, wobei sich das 2-Isopropyl-chinazolon ausscheidet. Die Verbindung wird aus Pyridin mit Wasser ausgefällt. Ausbeute 0,84 g = 42 % d.Th. Die langen Nadeln schmelzen, wie in der Literatur beschrieben, bei 227°.

b.) 2-Phenyl-chinazolon

Aus 3 g Anthranilamid und 2,3 g Benzaldehyd erhält man nach der Vorschrift auf S.30 4,9 g Benzyliden-anthranilamid = 99 % d.Th. Das durch Umlagerung daraus darstellbare 1,2-Dihydro-2-phenyl-chinazolon, das bei 212-214° schmilzt, ist in Pyridin, heißem Dioxan, Chloroform, Nitrobenzol, Alkohol und Aceton gut löslich.

2 g der Schiffschen Base werden mit 1,6 g Brom dehydriert, was ungefähr eine halbe Stunde beansprucht. Darauf wird das Chinazolon mit Eisessig ausgefällt und aus Eisessig/Wasser umkristallisiert. Die Ausbeute an 2-Phenyl-chinazolon beträgt 1,7 g = 87 % d.Th. Die Nadeln schmelzen, wie in der Literatur angegeben, bei 237°.

c.) 2-(p-Tolyl)-chinazolon

3 g Anthranilamid werden in siedendem Xylol gelöst und mit 2,8 g Toluylaldehyd versetzt. Anschließend destilliert man das entstandene Wasser ab, bis der Siedepunkt des Xylols erreicht ist. Beim Abkühlen kristallisieren 4,7 g = 90 % d.Th. des p-Toluyden-anthranilamids aus. Durch Isomerisieren mit Alkalien erhält man die weißen Blättchen des Dihydro-2-tolyl-chinazolons, die bei 210 - 212° schmelzen. Sie sind in Pyridin, heißem Dioxan, Methanol und Nitrobenzol sehr gut löslich.

Zu einer Lösung von 0,7 g Brom in 100 ccm 2n Natronlauge gibt man 1 g fein zerriebener Schiffscher Base und läßt über Nacht schütteln. Dann saugt man von den braunen Flocken ab, gibt zum Filtrat etwas Sulfit und säuert mit Eisessig an. Darauf wird aus Pyridin/Wasser umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 0,75 g = 76 % d.Th. Die Kristalle besitzen den in der Literatur angegebenen Schmelzpunkt von 241 - 242°.

d.) 2-(p-Isopropylphenyl)-chinazolon

Die Kondensation von 2 g Anthranilamid und 2,2 g Cuminaldehyd wird analog der Darstellung des Toluyden-anthranilamids durchgeführt. Man erhält 3,5 g der entsprechenden Schiffschen Base = 90 % d.Th. Die farblosen, perlmutterartig glänzenden Blättchen der Dihydroverbindung, die bei 197 - 198° schmelzen, sind in Pyridin, Dioxan, Methanol, heißem Xylol und Nitrobenzol löslich.

1 g der Schiffschen Base gibt man zu einer Lösung von 0,62 g Brom in 100 ccm Natronlauge und saugt nach zwölfstündigem Schütteln vom noch nicht umgesetzten Ausgangsmaterial ab. Das Filtrat wird mit Eisessig angesäuert, wobei sich das Chinazolon abscheidet, das aus Pyridin/Wasser umkristallisiert wird. Die Ausbeute beträgt 0,75 G = 89 % d.Th. (Unter Berücksichtigung der 150 mg zurückgewonnener Schiffscher Base.)

Die farblosen Nadeln der erstmalig hergestellten Verbindung, die bei 209° schmelzen, sind in heißem Pyridin, Dioxan, Nitrobenzol, Benzin und Xylol sehr gut löslich. Im Gegensatz zum Dihydrochinazolon ist bei der Anregung mit UV-Licht keine Fluoreszenz zu beobachten.

4,878 mg Subst.: 13,765 mg CO_2 2,660 mg H_2O

2,488 mg Subst.: 0,245 ccm N 27° 725 mm Hg

$C_{17}H_{16}ON_2$ (264,7)	Ber.	C 77,24	H 6,10	N 10,69
	Gef.	76,98	6,10	10,68

e.) 2-Cinnamyl-chinazolon

3 g Anthranilamid werden mit 3 g Zimtaldehyd in siedendem Xylol kondensiert, wie dies schon beim Toluyden-anthranilamid beschrieben wurde. Ausbeute 5,5 g = 99 % d.Th. Durch Erhitzen der alkalischen Alkohollösung erhält

man aus dem gelben Azomethin die farblosen Kristalle des Dihydro-2-cinnamyl-chinazolons, die bei 156 - 157° schmelzen und sehr gut in Dioxan, Eisessig, heißem Xylol, Aceton, Alkohol und Nitrobenzol löslich sind.

Zur Dehydrierung trägt man 1 g der Schiffschen Base in eine Lösung von 0,52 g Brom in 100 ccm 2n Natronlauge ein. Nach etwa zwölfstündigem Schütteln filtriert man vom unveränderten Ausgangsmaterial (0,5 g) ab. Dann setzt man dem Filtrat etwas Sulfit zu, säuert mit Eisessig an, löst den Niederschlag in wenig heißem Pyridin und fällt das Chinazolon in der Siedehitze mit Wasser aus. Die Ausbeute beträgt 0,2 g = 40 % d.Th. (unter Berücksichtigung des wiedergewonnenen Azomethins.)

Die gelben Nadeln der bisher unbekannten Verbindung, die bei 244,5 - 245,5° schmelzen, sind in Pyridin, heißem Xylol, Benzol und Nitrobenzol sehr gut löslich.

5,204 mg Subst.: 14,735 mg CO_2 2,250 mg H_2O

2,606 mg Subst.: 0,275 ccm N 25° 736 mm Hg

$C_{16}H_{12}ON_2$ (248,3) Ber. C 77,41 H 4,87 N 11,29
Gef. 77,24 4,84 11,71

f.) 2-(p-Chlorphenyl)-chinazolon

1 g Anthranilamid ergibt mit 1,05 g p-Chlorbenzaldehyd 1,6 g der entsprechenden Schiffschen Base = 84,5 % d.Th. Die gelb-grünen Kristalle vom Schmelzpunkt 168° bilden nach der alkalischen Umlagerung farblose, perlmutterartig glänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 202 - 203°. Die Dihydroverbindung ist löslich in Dioxan, Pyridin, Chloroform, Aceton, Nitrobenzol, siedendem Alkohol und Xylol.

1,3 g der Schiffschen Base wird, wie auf S.32 angegeben, mit 0,8 g Brom dehydriert, was etwa zwei Stunden benötigt. Die beim Ansäuern sich abscheidenden Kristalle des 2-(p-Chlorphenyl)-chinazolons werden aus Pyridin/Wasser umkristallisiert. Ausbeute 1,15 g = 89 % d.Th. Die farblosen Nadeln schmelzen bei 305 - 306°.

g.) 2-(o-Nitrophenyl)-chinazolon

Aus 1 g o-Nitrobenzaldehyd und 0,9 g Anthranilamid erhält man 1,6 g Kondensationsprodukt = 90 % d.Th. Die gelben Kristalle, die, aus Aceton umkristallisiert, bei 169 - 171° schmelzen, sind in Dioxan, Pyridin, heißem Nitrobenzol, Aceton, Chloroform, Xylol und Alkohol löslich. Die Verbindung scheint die Schiffsche Base zu sein, denn sie wird beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure hydrolysiert und die heiße Essigsäurelösung wird nach Zugabe von Blei-IV-acetat sofort blutrot. Eine Isomerisierung der Substanz konnte bis jetzt nicht beobachtet werden.

1,6 g Kondensationsprodukt wird mit 1 g Brom umgesetzt, worauf aus der gelben Lösung des Natriumsalzes das Chinazolon mit Eisessig ausfällt. Die Ausbeute nach dem Umkristallisieren aus Xylol beträgt 1,45 g = 91 % d.Th.

Diese erstmalig dargestellte, schwach gelbe Verbindung schmilzt bei 228° und ist in Pyridin, Natronlauge, Dioxan, Aceton, heißem Nitrobenzol, Xylol und Eisessig löslich.

4,932 mg Subst.: 11,370 mg CO_2 1,480 mg H_2O

2,610 mg Subst.: 0,378 ccm N 27° 723 mm Hg.

$C_{14}H_9O_3N_3$ (267,2) Ber. C 62,91 H 3,40 N 15,72
Gef. 62,90 3,36 15,67

h.) 2-(m-Nitrophenyl)-chinazolon

1 g m-Nitrobenzaldehyd ergibt mit 0,9 g Anthranilamid 1,5 g Kondensationsprodukt = 84 % d.Th. Die schwach gelben Kristalle, die bei schnellem Erhitzen bei 167 - 169° schmelzen, sind in heißem Pyridin, Dioxan und Nitrobenzol löslich. Aus dem Verhalten gegenüber Blei-IV-acetat und Säuren wird man schließen dürfen, daß eine Schiffsche Base vorliegt. Eine Isomerisierung konnte bis jetzt nicht festgestellt werden.

a.) Dehydrierung mit Hypobromit

1,4 g des Kondensationsproduktes wird mit 0,8 g Brom dehydriert, worauf man das Chinazolon mit Eisessig fällt und aus Pyridin/Wasser umkristallisiert. Die Ausbeute an 2-(m-Nitrophenyl)-chinazolon beträgt 0,84 g = 85 % d.Th.

ß.) Dehydrierung mit alkalischem Permanganat

1,4 g des Kondensationsproduktes wird zu x// ccm 2n Natronlauge gegeben und auf circa 60 - 70° erwärmt. Unter dauerndem mechanischen Rühren tropft man sodann eine wäßrige Lösung von 0,55 g Kaliumpermanganat zu und erhitzt zum Sieden. Nach Zusatz von Sulfit wird die vom ausgeschiedenen Braunstein filtrierte Lösung mit Eisessig angesäuert. Die Ausbeute nach dem Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser beträgt 1,1 g = 79 % d.Th.

Die Kristalle dieser erstmalig dargestellten Verbindung, die bis 350° nicht geschmolzen sind, lösen sich in heißem Pyridin, Eisessig, Nitrobenzol und verdünnten Alkalien.

4,799 mg Subst.: 11,115 mg CO_2 1,460 mg H_2O

2,212 mg Subst.: 0,322 ccm N 27° 725 mm Hg

$C_{14}H_9O_3N_3$ (267,2) Ber. C 62,91 H 3,40 N 15,72
Gef. 62,63 3,41 15,79

i.) 2-(p-Nitrophenyl)-chinazolon

2,2 g p-Nitrobenzaldehyd ergeben mit 2,0 g Anthranilamid 3,8 g = 96 % d.Th. Kondensationsprodukt. Die gelben Nadeln schmelzen bei 189 -191° und sind in Pyridin, Dioxan und heißem Nitrobenzol löslich. Wie bei den anderen nitrosubstituierten Verbindungen ist nur eine Form, wahrscheinlich die Schiffsche Base, bekannt.

2 g Schiffsche Base werden mit 2 g Brom dehydriert. Aus der gelben Lösung fällt man mit Eisessig das 2-(p-Nitrophenyl)-chinazolon aus, das nach dem Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser bei circa 350° schmilzt. Die Ausbeute beträgt 1,75 g = 88 % d.Th.

j.) 2-Anisyl-chinazolon

Aus 5 g Anthranilamid und 5 g Anisaldehyd erhält man 8,5 g = 91 % d.Th der entsprechenden Schiffschen Base. Durch alkalische Umlagerung entsteht das Dihydro-anisyl-chinazolon, das bei 191° schmilzt und in Eisessig, heißem Pyridin, Nitrobenzol, Dioxan und Alkohol löslich ist.

Schüttelt man 2 g der Schiffschen Base mit 1,4 g Brom in 100 ccm 2n Natronlauge etwa 12 Stunden lang, so löst sich nahezu alles Azomethin auf. Dann filtriert man von einigen braunen Flocken ab, säuert das Filtrat nach Zugabe von etwas Sulfit mit Eisessig an und kristallisiert das ausgefallene 2-Anisyl-chinazolon aus Pyridin/Wasser um. Die Ausbeute beläuft sich auf 1,58 g = 80 % d.Th.

Die farblosen Nadeln der erstmalig dargestellten Verbindung schmelzen bei 246 -247° und sind in heißem Benzin, Xylol, Dioxan, Nitrobenzol, Eisessig und Pyridin gut löslich.

5,139 mg Subst.: 13,420 mg CO_2 2,210 mg H_2O

2,710 mg Subst.: 0,284 ccm N 27° 729 mm Hg

$C_{15}H_{12}O_2N_2$ (252,3) Ber. C 71,41 H 4,80 N 11,11
Gef. 71,24 4,81 11,43

D.) Synthese von 6-Nitro- und 6-Brom-chinazolonen

Die Darstellung dieser 6-substituierten Chinazolone unterscheidet sich von den im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen dadurch, daß mit Hypobromit keine Dehydrierung zu erreichen ist. Die gewünschte Reaktion läßt sich jedoch mit Selendioxyd, wenn dies aber nicht zum Ziele führt, mit alkalischem Permanganat erzwingen.

Das 5-Brom- und das 5-Nitro-anthranilamid lassen sich aus dem Isatosäureanhydrid durch Bromieren (Lit.50) bzw. Nitrieren (Lit.51) erhalten.

a.) 2-(o-Nitrophenyl)-6-nitro-chinazolon

3 g 5-Nitro-anthranilamid werden in siedendem Eisessig mit 2,8 g o-Nitrobenzaldehyd versetzt und eine Stunde am Rückfluß gekocht. Dabei scheiden sich die gelben Nadeln des Kondensationsproduktes ab. Sodann destilliert man den größten Teil des Lösungsmittels ab, kühlt auf Zimmertemperatur ab und fügt noch Äther hinzu, um die Löslichkeit weiter herabzusetzen. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 4,6 g = 88 % d.Th. Die im vorerwärmten Block bei 264 - 265° schmelzende Verbindung ist in heißem Nitrobenzol und Pyridin gut, in Eisessig nur mäßig löslich.

Zu 2 g der obigen, in siedendem Eisessig gelösten Substanz gibt man 0,3 g Kaliumpermanganat in 50%igem Eisessig. Nach 30 Minuten Kochen fällt man das Chinazolon mit viel Wasser aus. Die Ausbeute an 2-(o-Nitrophenyl)-6-nitro-chinazolon, das aus Pyridin/Wasser umkristallisiert wird, beträgt 1,65 g = 83 % der Theorie.

Die gelben Kristalle dieser erstmalig dargestellten Verbindung, die bei 269° schmelzen, sind in verdünnter Lauge, Ammoniak, Aceton und heißem Eisessig, Pyridin, Dioxan, Nitrobenzol und Essigester gut löslich.

5,257 mg Subst.: 10,430 mg CO_2 1,270 mg H_2O

2,844 mg Subst.: 0,448 ccm N 26° 726 mm Hg

$C_{14}H_8O_5N_4$ (312,3) Ber. C 53,85 H 2,58 N 17,94
Gef. 54,14 2,70 17,17

b.) 2-Phenyl-6-brom-chinazolon

Aus 2 g 5-Brom-anthranilamid und 1,2 g Benzaldehyd erhält man 2,7 g Schiffsche Base = 88 % d.Th. Durch alkalische Umlagerung der Schiffschen Base entsteht das 1,2-Dihydro-2-phenyl-6-brom-chinazolon in farblosen Blättchen, die bei 244 - 245° schmelzen und sich in heißem Eisessig, Pyridin und Nitrobenzol gut lösen.

1 g der Schiffschen Base wird mit 0,3 g Selendioxyd etwa 15 Minuten lang in Eisessig gekocht, worauf das abgeschiedene Selen nach Zugabe von Aktivkohle abgesaugt und zweimal mit heißem Eisessig gewaschen wird. Aus der warmen Lösung fällt man dann das 2-Phenyl-6-brom-chinazolon mit Wasser aus. Die Verbindung wird aus Eisessig/Wasser umkristallisiert. Ausbeute 0,85 g = 85 % d.Th.

Die farblosen, im vorerwärmten Block bei 304° u.Zers. schmelzenden Nadeln sind in heißem Xylol, Pyridin, Eisessig und Nitrobenzol löslich.

5,22 1 mg Subst.: 10,770 mg CO_2 1,430 mg H_2O

$C_{14}H_9ON_2Br$ (301,1) Ber. C 55,84 H 3,01
Gef. 56,28 3,07

c.) 2-(o-Nitrophenyl)-6-brom-chinazolon

Beim Kochen von 3 g 5-Brom-anthranilamid mit 2,3 g o-Nitrobenzaldehyd in Methanol scheiden sich nach ungefähr 10 Minuten gelbe Kristalle ab. Nach einer Stunde destilliert man den größeren Teil des Lösungsmittels ab, läßt erkalten und wäscht die Verbindung mit Äther. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 4,3 g = 82 % d.Th. Die gelben, im vorerwärmten Block bei 221° u.Zers. schmelzenden Nadeln lösen sich in heißem Nitrobenzol, Chinolin und Eisessig.

Man dehydriert 1 g der oben beschriebenen Substanz mit 0,3 g Kaliumpermanganat in siedendem Eisessig und fällt das entstandene Chinazolon mit Wasser unter Zusatz von etwas Sulfit aus. Zur Reinigung löst man die Verbindung in siedendem Eisessig unter Zusatz von Aktivkohle, saugt von der Kohle ab und fällt aus dem Filtrat das 2-(o-Nitrophenyl)-6-brom-chinazolon in der Siedehitze mit Wasser aus. Ausbeute 0,7 g = 71 % d.Th.

Die Verbindung schmilzt im vorerwärmten Block bei 284 - 285,5° u.Zers. und ist in heißem Pyridin, Dioxan, Nitrobenzol, Eisessig und verdünnter Natronlauge sehr gut löslich.

4,818 mg Subst.: 8,635 mg CO_2 1,070 mg H_2O

3,024 mg Subst.: 0,361 ccm N 27° 726 mm Hg

$C_{14}H_8O_3N_3Br$ (346,1) Ber. C 48,58 H 2,33 N 12,42
Gef. 48,88 2,48 12,97

E.) Synthese von 6,7-Benzo-chinazolonen

Die Kondensation des 2-Amino-naphtoesäureamids-3, das nach Fries und Schilling (Lit.52) aus der 2-Amino-naphtoesäure-3 (Lit.53) leicht zu gewinnen ist, erfolgt in siedendem Eisessig. Die dabei gebildeten Dihydroverbindungen lassen sich nur mit Kaliumpermanganat dehydrieren.

a.) 2-Phenyl-6,7-benzo-chinazolon

8 g 2-Amino-naphtoesäureamid-3 werden in möglichst wenig siedendem Eisessig mit 4,5 g Benzaldehyd eine Stunde lang am Rückfluß gekocht, wobei nach etwa 10 Minuten die Dihydroverbindung in gelben Nadeln auskristallisiert. Nach dem Abkühlen wird die Substanz abgesaugt und aus der Mutterlauge ein zweiter Anteil durch Einengen gewonnen, der zusammen mit dem ersten 9,8 g = 83 % d.Th. wiegt. Die Dihydroverbindung, die sich in heißem Pyridin, Chinolin und Nitrobenzol löst, schmilzt bei 296 - 298°.

1 g der oben dargestellten Substanz wird in Gegenwart eines Netzmittels in 150 ccm 2n Natronlauge suspendiert und unter mechanischer Rührung bei ungefähr 80 - 90° langsam mit einer wäßrigen Lösung von 0,4 g Kaliumpermanganat versetzt. Nachdem die violette Farbe verschwunden ist, saugt man heiß vom Braunstein ab, den man dann mehrmals mit heißer Natronlauge wäscht. Aus dem Filtrat kristallisiert das Natriumsalz des 2-Phenyl-benzo-chinazolons in orangen Nadeln aus. Anschließend wird in der Siedehitze das freie Chinazolon mit Eisessig ausgefällt. Die Ausbeute beträgt nach dem Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser 0,56 g = 56 % d.Th.

Die orangen Nadeln dieser erstmalig dargestellten Verbindung, die bei 296,5 - 297,5° schmelzen, sind in heißem Eisessig, Pyridin, Nitrobenzol und Chinolin löslich.

4,992 mg Subst.: 14,495 mg CO_2 2,040 mg H_2O

2,540 mg Subst.: 0,241 ccm N 24° 744 mm Hg

$C_{18}H_{12}ON_2$ (272,3) Ber. C 79,39 H 4,44 N 10,29
Gef. 79,21 4,57 10,67

b.) 2-Anisyl-6,7-benzo-chinazolon

2 g Amino-naphtoesäureamid werden, wie dies bei der Phenylverbindung S.37 beschrieben wurde, mit 1,5 g p-Anisaldehyd kondensiert. Die Ausbeute an Dihydro-2-anisyl-benzo-chinazolon beträgt 2,7 g = 83 % d.Th. Die gelben, bei 272 - 273° schmelzenden Kristalle sind gegen Säuren beständig, werden durch Blei-IV-acetat nicht verändert und sind in heißem Nitrobenzol und Pyridin gut löslich.

1 g der Dihydroverbindung wird mit 0,3 g Kaliumpermanganat dehydriert. Ausbeute nach dem Umkristallisieren aus Xylol 0,5 g = 50 % d.Th.

Die orangen Nadeln, die bei 274,5 - 276° schmelzen, lösen sich gut in heißem Eisessig, Pyridin, Dioxan und Nitrobenzol, weniger in heißem Xylol. Die Verbindung kristallisiert aus Eisessig/Wasser mit 0,5 Mol Wasser.

5,022 mg Subst.: 13,725 mg CO_2 1,880 mg H_2O

$C_{19}H_{14}O_2N_2 \cdot 0,5\ H_2O$ Ber. C 74,38 H 4,76
Gef. 74,55 4,19

c.) 2-(p-Tolyl)-6,7-benzo-chinazolon

3 g 2-Amino-naphtoesäureamid ergeben bei der Kondensation mit 2 g p-Toluylaldehyd 3,8 g = 82 % d.Th. Dihydro-2-tolyl-benzo-chinazolon. Die gelben Kristalle sind in heißem Pyridin, Nitrobenzol und Chinolin gut löslich und schmelzen bei 283 - 285°.

1 g der Dihydroverbindung wird in siedendem Eisessig mit 0,3 g Kaliumpermanganat umgesetzt. Nach Einengen der Lösung fällt man das Naphto-pyrimidon mit Wasser aus. Nach dem Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser erhält man 0,62 g = 62 % d.Th.

Die orange-roten Nadeln schmelzen bei 293,5 - 294,5° und lösen sich gut in heißem Chinolin, Nitrobenzol und Pyridin.

5,160 mg Subst.: 14,520 mg CO_2 2,140 mg H_2O

2,620 mg Subst.: 0,226 ccm N 26° 731 mm Hg

$C_{19}H_{14}ON_2$ (286,3) Ber. C 79,70 H 4,93 N 9,78
Gef. 79,92 4,65 9,48

F.) Synthese 2-substituierter 3-Methyl-chinazolone

Die Darstellung dieser Verbindungen verläuft analog der der 2-substituierten Chinazolone, jedoch mit dem Unterschied, daß sich die Dehydrierung der Schiffschen Basen bzw. der 3-methylierten Dihydro-pyrimidone nur mit Chloranil durchführen läßt.

Zur Dehydrierung wird die umzusetzende Verbindung mit etwas mehr als der berechneten Menge Chloranil eine Stunde lang in Xylol gekocht. Beim Abkühlen fällt ein Gemisch von Tetrachlorhydrochinon und dem gebildeten Chinazolon aus. Durch Einengen des Xylols wird ein weiterer Anteil gewonnen. Dann schüttelt man das Hydrochinon mit Äther aus. Anschließend werden die zurückbleibenden Kristalle mehrmals mit 2n Natronlauge gekocht, bis die Lauge farblos bleibt. Nach gründlichem Waschen mit Wasser und Umkristallisieren erhält man die reinen, 2-substituierten 3-Methyl-chinazolone.

a.) 2-Isopropyl-3-methyl-chinazolon

5 g Anthranilsäuremethylamid werden mit 5 g Isobutyraldehyd in Xylol 15 Minuten lang gekocht. Das entstandene Wasser und überschüssiger Aldehyd werden abdestilliert, bis die Temperatur auf 140° gestiegen ist. Beim Abkühlen kristallisieren 5,2 g = 76 % d.Th. Schiffsche Base aus. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol erhält man das Dihydro-chinazolon in farblosen Nadeln mit dem Schmelzpunkt 162 - 163°. Die in Aceton, Eisessig, Pyridin und heißem Xylol, Essigester und Methanol gut lösliche Verbindung ist gegen kochende, verdünnte Salzsäure resistent.

3 g der Schiffschen Base werden mit 3,7 g Chloranil dehydriert. Dann wird der beim Abkühlen ausfallende Kristallbrei abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingeengt, wodurch man einen weiteren Anteil erhält. Die vereinigten Anteile werden mit 2n Natronlauge erwärmt, wobei das Tetrachlorhydrochinon in Lösung geht. Das zurückbleibende 2-Isopropyl-3-methyl-chinazolon wird ausgeäthert und mit Natriumsulfat getrocknet. Der größte Teil des Äthers wird abdestilliert, den Rest entfernt man im Exsiccator über konzentrierter Schwefelsäure. Dadurch erhält man die Verbindung in kristalliner Form. Die Ausbeute beläuft sich auf 1,7 g = 57 % d.Th. Das Chinazolon schmilzt bei 78°, das Pikrat bei 218°.

b.) 2-Phenyl-3-methyl-chinazolon

3,5 g Benzaldehyd und 4,5 g Anthranilmethylamid ergeben 6,5 g = 91 % d. Th. Schiffsche Base, die beim Umkristallisieren die Dihydroverbindung vom Schmelzpunkt 167 - 168,5° ergibt. Diese gegen kochende, verdünnte Salzsäure beständige Verbindung löst sich in Methanol, Chloroform, Eisessig, Pyridin, Aceton und heißem Nitrobenzol, Xylol und Essigester.

4,5 g der Schiffschen Base werden mit 4,5 g Chloranil dehydriert (S.38). Nach dem Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser beläuft sich die Ausbeute der bei 131° schmelzenden, farblosen Nadeln auf 3,8 g = 85 % d.Th. Schmelzpunkt und Löslichkeitseigenschaften stimmen mit den Literaturangaben überein.

c.) 2-Cinnamyl-3-methyl-chinazolon

3 g Anthranilsäure-methylamid und 2,8 g Zimtaldehyd werden in wenig Methanol zum Sieden gebracht und in eine Schale gegossen. Der nach Verdampfen des Methanols zurückbleibende Kristallbrei wird aus Xylol umkristallisiert. Ausbeute 3,9 g = 74 % d.Th. Die schwach orangen Nadeln, die bei 189,5 - 191° schmelzen, sind in Chloroform und heißem Xylol, Dioxan, Methanol, Pyridin, Nitrobenzol und Eisessig gut löslich.

2 g des Dihydro-chinazolons werden mit 2 g Chloranil,wie beschrieben (S.38), dehydriert. Das gebildete Chinazolon wird in Pyridin gelöst und mit Wasser gefällt. Ausbeute 1,3 g = 67 % d.Th. Aus verdünntem Methanol umkristallisiert schmilzt die Verbindung bei 170°.

d.) 2-(o-Nitrophenyl)-3-methyl-chinazolon

3 g Anthranilsäure-methylamid und 3 g o-Nitrobenzaldehyd ergeben 5 g = 88 % d.Th. der entsprechenden Dihydroverbindung. Die gelben, gegen kochende, verdünnte Salzsäure beständigen Nadeln schmelzen im vorerwärmten Block bei 153 - 154° und lösen sich in Eisessig, Pyridin, Chloroform und heißem Nitrobenzol, Essigester, Aceton und Methanol.

Aus 2 g der Dihydroverbindung entstehen durch Dehydrieren mit 2,2 g Chloranil 1,7 g = 86 % d.Th. 2-(o-Nitrophenyl)-3-methyl-chinazolon. Die Verbindung wird zur Reinigung in heißem Eisessig gelöst und mit Wasser ausgefällt.

Die farblosen Nadeln dieser bisher noch nicht beschriebenen Verbindung,

die bei 221 - 222° schmelzen, sind in Chloroform und heißem Xylol, Nitrobenzol, Dioxan, Pyridin und Eisessig löslich.

4,881 mg Subst.: 11,510 mg CO_2 1,770 mg H_2O

3,240 mg Subst.: 0,444 ccm N 27,5° 733 mm Hg

$C_{15}H_{11}O_3N_3$ (281,3)	Ber.	C 64,05	H 3,94	H 14,94
	Gef.	64,33	4,06	15,00

e.) 2-Anisyl-3-methyl-chinazolon

3 g Anthranilsäure-methylamid und 3 g p-Anisaldehyd ergeben 4,7 g Kondensationsprodukt, was 88 % d.Th. entspricht. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol schmilzt die Verbindung unscharf bei 133°. Die farblosen, in Pyridin, Chloroform und heißem Methanol, Dioxan, Xylol, Aceton und Essigsäure sehr gut löslichen Nadeln werden beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure verseift. Es liegt deshalb wahrscheinlich eine Schiffsche Base vor.

2 g der obigen Verbindung ergeben mit 2 g Chloranil 1,7 g = 86 % d.Th. 2-Anisyl-3-methyl-chinazolon, das in Gegenwart von Aktivkohle aus verdünntem Methanol umkristallisiert wird.

Diese erstmalig dargestellte Verbindung schmilzt bei 144 - 145° und löst sich sehr gut in Chloroform, Essigester, Aceton, Eisessig, Pyridin, Dioxan, Nitrobenzol und heißem Methanol.

4,842 mg Subst.: 12,815 mg CO_2 2,270 mg H_2O

3,020 mg Subst.: 0,292 ccm N 27° 733 mm Hg

$C_{16}H_{14}O_2N_2$ (266,3)	Ber.	C 72,16	H 5,30	N 10,51
	Gef.	72,21	5,25	10,61

Literaturverzeichnis

(Lit. 1) J.B.Wright: Chem.Rev. 48, 397 (1948)

(Lit. 2) M.A.Phillips: J.chem.Soc.London 1928, 2393

(Lit. 3) R.Walther u. Th.v.Pulawski: J.prakt.Chem.(2) 59, 249 (1889)

(Lit. 4) R.Weidenhagen: Ber.dtsch.chem.Ges. 69, 2263 (1936)
R.Weidenhagen u. U.Weeden: Ber.dtsch.chem.Ges. 71, 2347 (1938)
R.Weidenhagen u. G.Train: Ber.dtsch.chem.Ges. 75, 1936 (1942)

(Lit. 5) D.Jerchel, H.Fischer u. M.Kracht: Liebigs Ann.Chem. 575, 162 (1952)

(Lit. 6) F.F.Stevens u. J.D.Bower: J.chem.Soc.London 1949, 2971

(Lit. 7) St.v.Niementowski: J.prakt.Chem.(2) 51, 566 (1895)

(Lit. 8) A.Weddige: J.prakt.Chem.(2) 31, 125 (1885)
J.prakt.Chem.(2) 36, 143 (1887)

(Lit. 9) D.T.Zentmyer u. E.C.Wagner: J.org.Chemistry 14, 967 (1949)

(Lit.10) W.Herold u. K.L.Wolf: Z.physik.Chem. Abt.B 12, 165 (1931)
W.Herold: Z.physik.Chem. Abt.B 18, 285 (1932)

(Lit.11) J.Kenyon, A.G.Lipscomb u. M.A.Phillips: J.chem.Soc.London 1930, 4109

(Lit.12) R.Nietzky u. E.Hagenbach: Ber.dtsch.chem.Ges. 20, 334 (1887)

(Lit.13) P.Ruggli u. R.Fischer: Helv.chim.Acta: 28, 1279 (1945)

(Lit.14) O.Kym u. L.Ratner: Ber.dtsch.chem.Ges. 45, 3251 (1913)

(Lit.15) R.Nietzky u. E.Müller: Ber.dtsch.chem.Ges. 22, 442 (1889)

(Lit.16) O.Fischer: Ber.dtsch.chem.Ges. 26, 203 (1893)

(Lit.17) P.Jakobson, M.Jaenicke u. F.Meyer: Ber.dtsch.chem.Ges. 29, 2682 (1896)

(Lit.18) W.Traube u. W.Nithack: Ber.dtsch.chem.Ges.: 39, 233 (1906)

(Lit.19) O.Hinsberg u. P.Koller: Ber.dtsch.chem.Ges.: 29, 1498 (1896)

(Lit.20) A.R.Todd u. F.Bergel: J.chem.Soc.London 1937, 364

(Lit.21) Z.Földi u. A.Salamon: Ber.dtsch.chem.Ges. 74, 1126 (1941)

(Lit.22) L.F.Cavalieri, A.Bendich, J.F.Tinker u. B.G.Brown: J.Amer.chem.Soc. 70, 3875 (1948)
L.F.Cavalieri u. A.Bendich: J.Amer.chem.Soc. 72, 2587 (1950)

(Lit.23) A.R.Todd: J.chem.Soc.London: 1946, 649

(Lit.24) H.-W. Wanzlick u. W.Löchel: Ber.dtsch.chem.Ges. 86, 1463 (1953)

(Lit.25) E.Roberts u. E.E.Turner: J.chem.Soc.London 129, 1832 (1927)

(Lit.26) H.Gilman: Organic Chemistry Volume IV, 780 1953 New York

(Lit.27) St.v.Kostanecki u. W.Szabranski: Ber.dtsch.chem.Ges. 37, 2634 (1904)

(Lit.28) R.G.Fargher u. F.L.Pyman: J.chem.Soc.London 115, 217 (1919)

(Lit.29) A.Windaus u. W.Langenbeck: Ber.dtsch.chem.Ges. 56, 683 (1923)

(Lit.30) J.Sarasin u. E.Wegmann: Helv.chim.acta 7, 713 (1924)

(Lit.31) F.Montequi: Anales Soc. Espanola Fisica Quim. 24, 731 (1926) ref. Chem.Zentrbl. 1927 I, 2653; 1927 II, 1350

(Lit.32) F.G.Mann u. W.G.Porter: J.chem.Soc.London 1945, 751

(Lit.33) R.A.Baxter u. F.S.Spring: J.chem.Soc.London 1945, 232

(Lit.34) P.C.Mitter u. N.Chatterjee: J.Indian chem.Soc. 11, 867 (1934) ref. Chem.Zentrbl. 1935 I, 3667

(Lit.35) Wm.E.Allsebrook, J.M.Gulland u. L.F.Story: J.chem.Soc.London 1942, 232

(Lit.36) I.Heilbron: J.chem.Soc.London 1949, 2099

(Lit.37) E.Shaw: J.biol.Chemistry 185, 439 (1950)

(Lit.38) E.L.Hölljes Jr u. E.C.Wagner: J.org.Chemistry 9, 31 (1944)

(Lit.39) M.M.Endicott, E.Wick, M.L.Mercury u. M.L.Sherrill: J.Amer.chem.Soc. 68, 1299 (1946)

(Lit.40) G.Heller: J.prakt.Chem.(2) 111, 19 (1925)

(Lit.41) Beilsteins Handb.d.org.Chemie 4.Auflage 1936 Hauptwerk Bd 24, 176

(Lit.42) A.Etienne u. M.Legrand: Comp.rend. 229, 220 (1949)

(Lit.43) M.Körner: J.prakt.Chem.(2) 36, 161 (1887)

(Lit.44) Gotthelf: J.Amer.chem.Soc. 23, 624 (1901)

(Lit.45) Bogert u. Beal: J.Amer.chem.Soc. 34, 521 (1912)

(Lit.46) Th.Zincke u. Fries: Liebigs Ann. Chem. 370, 302 (1909)

(Lit.47) R.Nietzky u. A.Schedler: Ber.dtsch.chem.Ges. 30, 1666 (1897)

(Lit.48) O.Wallach: Liebigs Ann.Chem. 184, 51 (1877)
Liebigs Ann.Chem. 214, 307 (1882)

(Lit.49) Org.Syntheses 27, 45 (1947)

(Lit.50) R.Dorsch: J.prakt.Chem.(2) 33, 33 (1886)

(Lit.51) H.Kolbe: J.prakt.Chem.(2) 30, 477 (1884)

(Lit.52) Dissert. Schilling (K.Fries) Braunschweig 1930 S.67

(Lit.53) Org.Syntheses 22, 19 (1942)

L e b e n s l a u f .

Am 29 Dezember 1928 wurde ich als zweiter Sohn des Kaufmanns Erwin Wolf und seiner Ehefrau Gertrud, geborene Schubert in Niederoderwitz, Kr. Zittau geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich Ostern 1939 in die Oberschule zu Zittau ein. Nach dem Abitur, das ich im Juli 1947 mit „Gut" bestand, studierte ich ab Wintersemester 1947/48 an der Universität Leipzig Chemie. Dort bekam ich am Ende des Sommersemesters 1949 eine Hilfsassistentenstelle am Chemischen Institut. Im Januar 1950 bestand ich die Diplomchemiker-Vorprüfung. Nach Abschluß des Sommersemesters 1950 brach ich mein Studium an der Universität Leipzig ab und setzte es an der Universität Würzburg im Sommersemester 1951 fort. Im Dezember 1951 legte ich mein Diplom-Examen mit „Gut" ab. Ende des Wintersemesters 1951/52 wurde ich wissenschaftliche Hilfskraft am Chemischen Institut der Universität Würzburg und im Sommersemester 1953 wurde mir die Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle übertragen.

Seit August 1953 bin ich mit meiner Frau Herta, geb. Cherubim verheiratet; im Oktober 1954 wurde uns eine Tochter Angelika geboren.

BÖHLER